

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



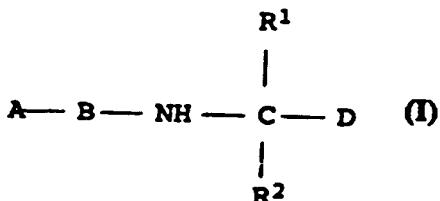
(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : C07K 5/06, C07D 207/16, 205/04, 401/12, 213/78, 239/28, 241/24, A61K 31/40, 31/445, 31/495		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/25426
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/00582			(DE). ZIERKE, Thomas [DE/DE]; Akazienstrasse 12, D-67459 Böhl-Iggelheim (DE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 12. Februar 1996 (12.02.96)			(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).
(30) Prioritätsdaten: 195 05 484.9 17. Februar 1995 (17.02.95) DE 195 06 611.1 24. Februar 1995 (24.02.95) DE 195 07 455.6 3. März 1995 (03.03.95) DE			(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).			
(72) Erfinder; und		Veröffentlicht	
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BÖHM, Hans-Joachim [DE/DE]; Hans-Sachs-Strasse 32, D-67117 Limburg-erhof (DE). HÖFFKEN, Hans, Wolfgang [DE/DE]; Dammstüberweg 101, D-67069 Ludwigshafen (DE). HORNBERGER, Wilfried [DE/DE]; Goldener Winkel 14, D-67434 Neustadt (DE). KOSER, Stefan [DE/DE]; Prinzregentenstrasse 43, D-67063 Ludwigshafen (DE). MACK, Helmut [DE/DE]; Neustadter Ring 80, D-67067 Ludwigshafen (DE). PFEIFFER, Thomas [DE/DE]; Forststrasse 43a, D-67459 Böhl-Iggelheim (DE). SEITZ, Werner [DE/DE]; Bismarckstrasse 22b, D-68723 Plankstadt		Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	

(54) Titel: NOVEL DIPEPTIDE AMIDINES AS THROMBIN INHIBITORS

(54) Bezeichnung: NEUE DIPEPTIDISCHE AMIDINE ALS THROMBIN-INHIBTOREN

(57) Abstract

The description relates to compounds of formula (I) in which A, B, D, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> have the meanings given in the specification. The compounds are suitable for the treatment of diseases. The novel compounds are produced via compounds of the formula H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-G-M in which G and M have the meanings given in claim 4.



(57) Zusammenfassung

Es werden Verbindungen der Formel (I) beschrieben, worin A, B, D, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen. Die Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten. Die neuen Verbindungen werden hergestellt über Verbindungen der Formel H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-G-M, worin G und M die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estonien	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gebos	MW	Malawi		

## Neue dipeptidische Amidine als Thrombin-Inhibitoren

### Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue carbo- und heterocyclische Amidine, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Thrombininhibitoren.

10 Thrombin gehört zur Gruppe der Serinproteasen und spielt als terminales Enzym in der Blutgerinnungskaskade eine zentrale Rolle. Sowohl die intrinsische als auch die extrinsische Gerinnungskaskade führen über mehrere Verstärkungsstufen zur Entstehung von Thrombin aus Prothrombin. Die thrombinkatalysierte Spaltung von 15 Fibrinogen zu Fibrin leitet dann die Blutgerinnung und die Aggregation der Thrombozyten ein, die ihrerseits durch die Bindung von Plättchenfaktor 3 und Gerinnungsfaktor XIII sowie eine ganze Reihe von hochaktiven Mediatoren die Thrombinbildung verstärken.

20 Thrombinbildung und -wirkung sind zentrale Ereignisse bei der Entstehung sowohl von weißen, arteriellen als auch von roten, venösen Thromben und daher potentiell wirksame Angriffspunkte für Pharmaka. Thrombininhibitoren sind im Gegensatz zu Heparin in der Lage, unabhängig von Kofaktoren gleichzeitig die Wirkungen von 25 freiem Thrombin als auch an Thrombozyten gebundenes vollständig zu hemmen. Sie können in der Akutphase thromboembolische Ereignisse nach perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie (PTCA) und Lyse verhindern und als Antikoagulantien in der extrakorporalen Zirkulation (Herz-Lungen-Maschine, Hämodialyse) dienen. 30 Sie können auch allgemein zur Thromboseprophylaxe, beispielsweise nach chirurgischen Eingriffen dienen.

Es ist bekannt, daß synthetische Argininderivate die Enzymaktivität des Thrombins beeinflussen, indem sie mit dem aktiven 35 Serinrest der Protease Thrombin in Wechselwirkung treten. Peptide auf der Basis Phe-Pro-Arg, in denen die N-terminale Aminosäure in der D-Form vorliegt, haben sich als besonders günstig erwiesen. D-Phe-Pro-Arg-isopropylester ist als kompetitiv wirkender Thrombininhibitor beschrieben (C. Mattson u.a., Folia Haematol, 40 109, 43 bis 51, 1983).

Die Derivatisierung des C-Terminus Arginin zum Aldehyd führt zu einer Verstärkung der Inhibitorwirkung. So sind eine Vielzahl von Arginalen beschrieben, die die Hydroxylgruppe des "aktiven" 45 Serins halbacetalisch zu binden vermögen (EP 185390, 479489, 526877, 542525; WO 93/15756, 93/18060).

Die thrombininhibitorische Wirksamkeit peptidischer Ketone, fluorierter Alkylketone, sowie von Ketoestern, Borsäurederivaten, Phosphorsäureestern und  $\alpha$ -Ketocarbonsäureamiden ist ebenfalls mit dieser Serin-Wechselwirkung erklärbar (EP118280, 195212, 362002, 5 364344, 410411, 471651, 589741, 293881, 503203, 504064, 530167; WO92/07869, 94/08941).

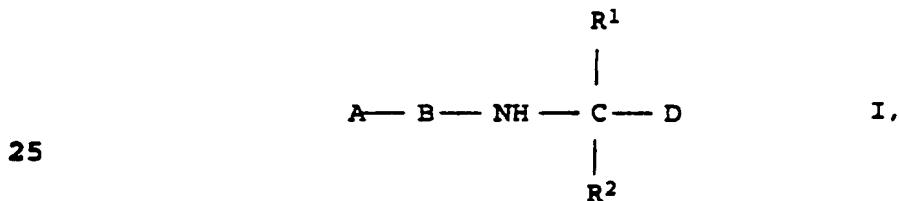
DE 31 08 810 und WO93/11152 beschreiben dipeptidische  $\omega$ -Aminoalkylguanidine.

10

Bei den von J. Oleksyszyn u.a. in J. Med. Chem. 37, 226 bis 231 (1994) beschriebenen peptidischen 4-Amidinophenyl-glycinphosphonat-diphenylestern handelt es sich um irreversible Thrombininhibitoren mit unzureichender Selektivität gegenüber anderen 15 Serinproteasen.

WO94/29336 und WO 95/23609 beschreiben Benzylamidine als Thrombininhibitoren.

20 Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I

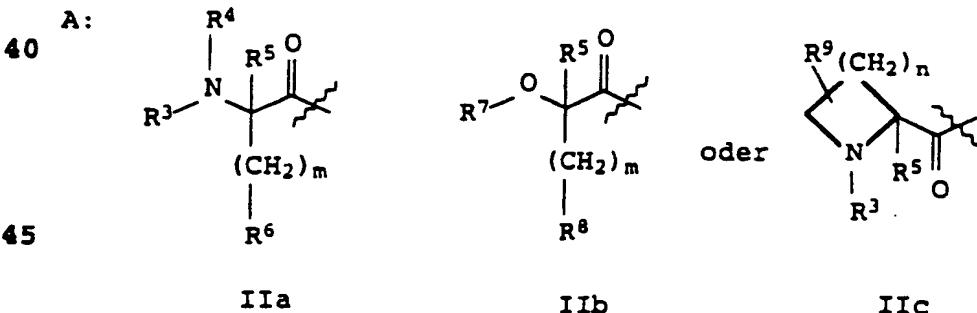


25

sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren und deren Stereoisomeren, worin die Substituenten folgende Bedeutung 30 besitzen:

$\text{R}^1$ : H-,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl-;

$\text{R}^2$ : H-,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl-, Phenyl-, Phenyl- $\text{C}_{1-4}$ -Alkylen-,  $\text{R}^{18}\text{O}-\text{CH}_2-$ , 35  $\text{R}^{18}\text{CO}-$ ,  $\text{R}^{18}\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ,  $\text{R}^{18}\text{O}-\text{CO}-\text{CO}-$ ,  $\text{R}^{18}\text{NH}-\text{CO}-\text{CO}-$ , wobei  $\text{R}^{18}$  für H-,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl-, Phenyl- $\text{C}_{1-4}$ -Alkylen- oder Phenyl- steht,  $\text{CF}_3\text{CO}-$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5\text{CO}-$  oder  $\text{C}_{1-4}\text{Alkyl-O-CO}-$ ,



worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

m: 0 oder 1,

5 n: 1, 2, 3 oder 4,

R<sup>3</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-6</sub>-Alkylen-  
(R<sup>19</sup> = H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Benzyl-), HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-,  
C<sub>1-12</sub>-Alkyl-CO-, Aryl-CO-, Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-CO-,  
10 R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-6</sub>-Alkylen-CO-, HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-CO-, C<sub>1-7</sub>-Alkyl-  
OOC-, Benzyl-OOC-, oder

15 R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO- (R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> sind gleich oder verschieden und  
bedeuten H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Aryl-, Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,  
R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen- und R<sup>19</sup>-NH-CO-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, wobei R<sup>20</sup>  
und R<sup>21</sup> auch zusammen eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-Gruppe sein können),  
oder R<sup>19</sup>-O-

20 R<sup>4</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen- oder  
R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen- (R<sup>19</sup> = H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Benzyl-),

R<sup>5</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder Benzyl-,

25 R<sup>6</sup>: C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis  
zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen versehen sein  
können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O-,  
-S- oder N-C<sub>1-4</sub>-Alkyl- ersetzt sein kann (können),

30 Phenyl-, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene  
Reste der Gruppe C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, CF<sub>3</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, F- oder  
Cl- substituiert sein kann,

35 R<sup>25</sup>R<sup>26</sup>CH-, worin R<sup>25</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl- steht, und R<sup>26</sup> H- oder  
C<sub>1-6</sub>-Alkyl- bedeutet,

40 Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-,  
2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-, 2-Indanyl-, Dibenzosuberyl-,  
welches an einem oder beiden aromatischen Ringen mono-  
substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, welches an einem  
oder beiden Ringen monosubstituiert sein kann, Dicyclohe-  
xylmethyl-, Phenyl-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, Phenyl-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OR<sup>19</sup>)-,  
C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C≡C-, Aryl-C≡C-, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si-, R<sup>19</sup>-S-CH<sub>2</sub>-,

45 R<sup>22</sup>O-C(R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>)-, worin R<sup>22</sup> H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl-,  
Benzyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl-CO-, R<sup>23</sup> H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-,  
HO-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, Phenyl- oder Benzyl- und R<sup>24</sup> H-,

C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, HO-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, Phenyl- oder Benzyl- bedeu-  
ten,

5 R<sup>7</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, C<sub>1-20</sub>-Alkyl-CO-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,  
R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-CO-, R<sup>19</sup>NH-CO-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,  
R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO-, HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-CO-,  
5-(1H)-Tetrazolyl-CH<sub>2</sub>-, (R<sup>19</sup>O)<sub>2</sub>OP-CH<sub>2</sub>- oder der Acylrest  
einer natürlichen oder unnatürlichen Gallensäure,

10 R<sup>8</sup>: Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene  
Reste der Gruppe F-, Cl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-O-, HO-  
oder CF<sub>3</sub>- substituiert sein kann,

15 C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis  
zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>2</sub>O-Gruppen versehen sein  
können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O-,  
-S- oder -N-C<sub>1-4</sub>-Alkyl- ersetzt sein kann (können),

20 R<sup>25</sup>R<sup>26</sup>CH-, worin R<sup>25</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>5-8</sub>-Cycloalkyl- oder  
Phenyl-, welches durch 1 bis 3 F-, Cl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-,  
C<sub>1-3</sub>-Alkyl-O-, HO- oder CF<sub>3</sub>- substituiert sein kann, steht  
und R<sup>26</sup> H- ist oder eine der für R<sup>25</sup> angegebenen Bedeutun-  
gen besitzt,

25 R<sup>22</sup>O-CH<sub>2</sub>-, Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetra-  
linyl-, 2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-, 2-Indanyl-,  
C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C≡C-, Aryl-C≡C-, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si- oder Dibenzosube-  
ryl-, welches an einem oder beiden aromatischen Ringen  
monosubstituiert sein kann,

30 R<sup>9</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Aryl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl-, (R<sup>9</sup> kann  
entsprechend der Formel IIc als Substituent an allen  
Ringpositionen außer der 1- und 2-Positionen stehen)

35

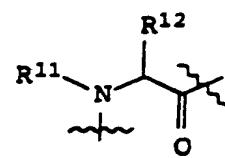
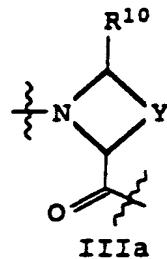
40

45

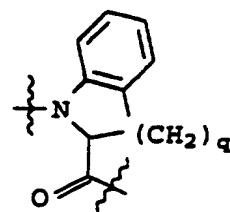
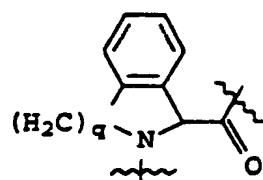
5

B:

5

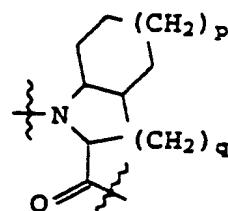
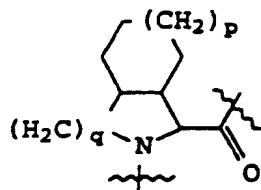


10



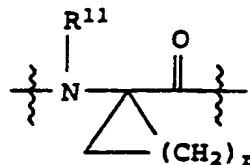
15

20



25

30



35

worin die Substituenten R¹⁰, R¹¹ und R¹² sowie p, q, r und Y folgende Bedeutungen besitzen:

p: 0 oder 1

40

q: 1 oder 2

r: 1, 2, 3, 4 oder 5

45

Y: eine Methylenegruppe,  
eine Ethylenegruppe, worin der daraus resultierende Cyclus  
in der 4-Position eine Hydroxy-, Oxo- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-  
gruppe tragen kann,

5

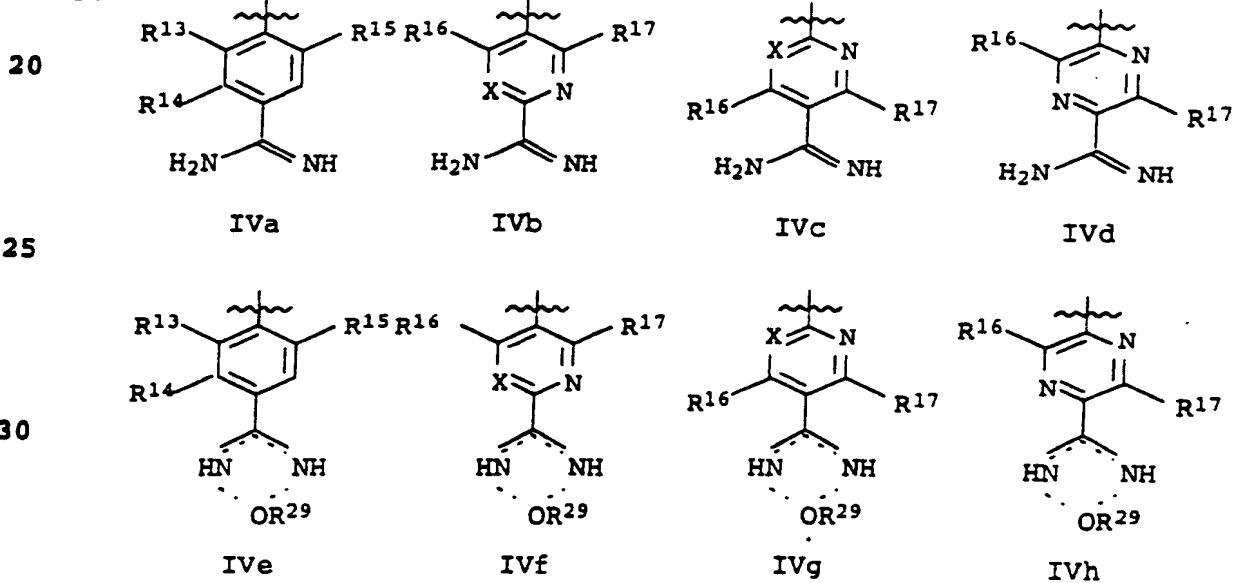
-CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-SO-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH- oder eine Propylen-  
gruppe, worin der daraus resultierende Cyclus in der 3-  
und/oder 4-Position am Kohlenstoff eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe  
tragen kann oder worin eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S-  
10 oder -SO- ersetzt sein kann,

R<sup>10</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder Phenyl-,

15 R<sup>11</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Benzyl-,

R<sup>12</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Benzyl-,

D:



35 worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup>, die gleich oder verschieden sein können:

H-, -NO<sub>2</sub>, F-, Cl-, Br-, I-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-, R<sup>30</sup>-O-,  
R<sup>30</sup>OOC-, R<sup>30</sup>-NH-, R<sup>30</sup>-CO-NH-, wobei R<sup>30</sup> H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-,  
C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-, Benzyl- oder Phenyl- bedeutet, oder

40 R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> zusammen die Ketten -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,  
-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -CH=CH-CH=CH-,

45

$R^{16}$ : H-, F-, Cl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-2</sub>-Alkylen-, Phenyl-,  
 $R^{31}OOC-$  ( $R^{31}$  = H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl- oder Benzyl-),  
 $R^{31}-NH-$ ,  $R^{31}-O-$  oder  $R^{31}OOC-CH_2-O-$ ,

5  $R^{17}$ : H-, F-, Cl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-2</sub>-Alkylen-, Phenyl-,  
 $R^{31}OOC-$ ,  $R^{31}-NH-$ ,  $R^{31}-O-$  oder  $R^{31}OOC-CH_2-O-$ ,

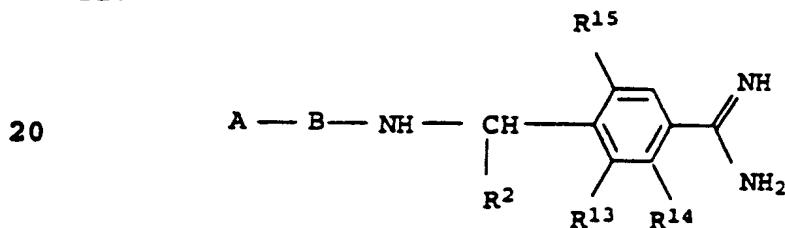
$R^{29}$ : H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-CO,

10 X: =CH- oder =N-.

Bevorzugt sind die folgenden Verbindungsgruppen Ia bis II:

15

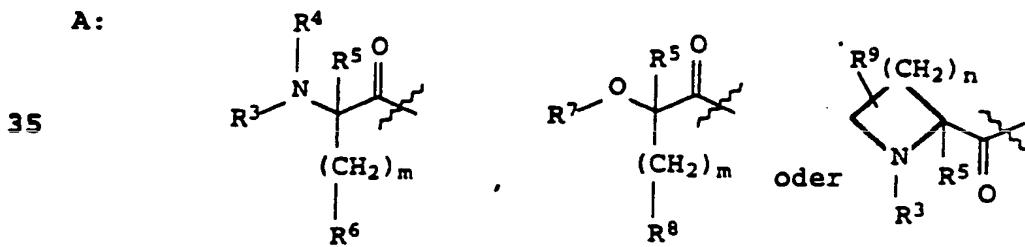
Ia:



25 Hierin haben die Substituenten R und A und B folgende Bedeutungen:

$R^2$ : H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl- und Phenyl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,  $R^{18}O-CH_2-$ ,  
 $R^{18}-CO-$ ,  $R^{18}-O-CH_2-CO-$ ,  $R^{18}O-CO-CO-$ ,  $R^{18}-NH-CO-CO-$ , worin  $R^{18}$   
30 für H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl- steht,  $CF_3-CO-$  oder  $C_2F_5-CO-$ ,

A:



40

IIa

IIb

IIc

worin die Substituenten folgende Bedeutungen haben:

45 m: 0 oder 1,

n: 2 oder 3,

5           R<sup>3</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-6</sub>-Alkylen-  
(R<sup>19</sup> bedeutet H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Benzyl-),  
HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, C<sub>1-7</sub>-Alkyl-OOC-, Benzyl-OOC-, oder  
R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO- (R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> sind gleich oder verschieden und  
bedeuten H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Aryl-, Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,  
R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>-NH-CO-C<sub>1-4</sub>-Alkylen- oder R<sup>20</sup> und  
R<sup>21</sup> zusammen bedeuten eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-Gruppe,

10           R<sup>4</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl- oder Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,

15           R<sup>5</sup>: H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl-,

20           R<sup>6</sup>: C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis  
zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen versehen sein  
können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O-,  
ersetzt sein kann (können), Adamantyl-, Norbornyl-,  
1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-,  
2-Indanyl-, Dibenzosuberyl-, welches an einem oder beiden  
aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenyl-  
methyl, welches an einem oder beiden Ringen monosubsti-  
tuierter sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-,  
C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C≡C-, R<sup>22</sup>O-C(R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>)-, worin R<sup>22</sup> H- oder  
C<sub>1-4</sub>-Alkyl- bedeutet und R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> für H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-,  
HO-C<sub>1-3</sub>-Alkylen- oder Phenyl- stehen,

25           Phenyl, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene  
Reste der Gruppe C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, CF<sub>3</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, F- oder  
Cl- substituiert sein kann,

30           R<sup>25</sup>R<sup>26</sup>CH-, worin R<sup>25</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl- steht, und R<sup>26</sup> H- oder  
C<sub>1-6</sub>-Alkyl- bedeutet,

35           R<sup>7</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, C<sub>1-20</sub>-Alkyl-CO-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,  
R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-CO-, R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO-, HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,  
oder den Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen  
Gallensäure,

40           R<sup>8</sup>: C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis  
zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen versehen sein  
können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O-,  
ersetzt sein kann (können), Adamantyl-, Norbornyl-,  
1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-,  
2-Indanyl-, Dibenzosuberyl-, welches an einem oder beiden  
aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenyl-  
methyl, welches an einem oder beiden Ringen monosubsti-  
tuierter sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-,  
C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C≡C-, R<sup>22</sup>O-C(R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>)-, worin R<sup>22</sup> H- oder

$C_{1-4}$ -Alkyl- bedeutet und  $R^{23}$  und  $R^{24}$  für H-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-, HO- $C_{1-3}$ -Alkylen- oder Phenyl- stehen,

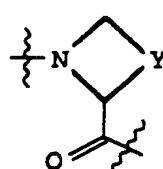
5 Phenyl, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe  $C_{1-4}$ -Alkyl-,  $CF_3$ -,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert sein kann,

10  $R^{25}R^{26}CH$ -, worin  $R^{25}$  für  $C_{1-6}$ -Alkyl- steht, und  $R^{26}$  H- oder  $C_{1-6}$ -Alkyl- bedeutet,

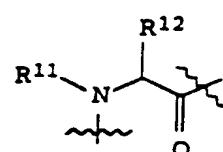
15 10  $R^9$ : H-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Phenyl- oder  $C_{5-6}$ -Cycloalkyl- ( $R^9$  kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein),

15 15 Die Strukturen IIIa bis IIIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

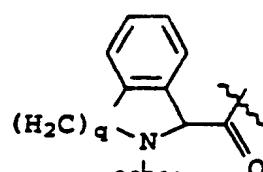
B:



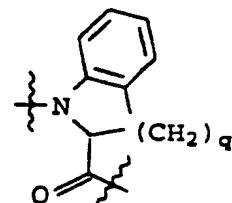
IIIa



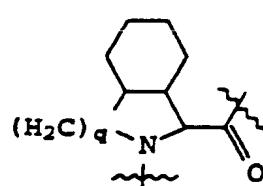
IIIb



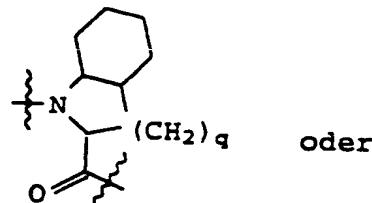
IIIc



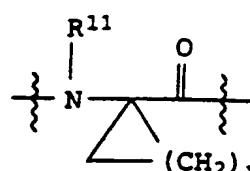
IIId



IIIE



40



IIIg

q: 1 oder 2

r: 3 oder 4

5 Y: eine Methylengruppe,

eine Ethylengruppe, worin der daraus resultierende Cyclus in der 4-Position eine Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe tragen kann,

10

-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O- oder eine Propylengruppe, worin die daraus resultierenden Cyclen in der 3- und/oder 4-Position am Kohlenstoff eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe tragen können oder worin eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O- ersetzt sein kann,

15

R<sup>11</sup>: H- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-,R<sup>12</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl-,

20

R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup>, die gleich oder verschieden sind:

H-, R<sup>30</sup>-O- oder R<sup>30</sup>OOC-, wobei R<sup>30</sup> H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl- und C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl- bedeutet, und R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> zusammen die Ketten -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -CH=CH-CH=CH- bilden können, wobei R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> nicht

25

gleichzeitig Wasserstoff bedeuten.

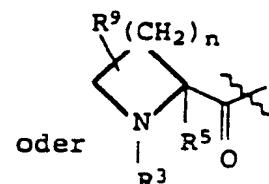
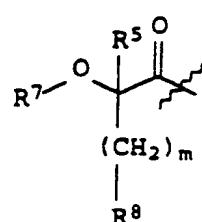
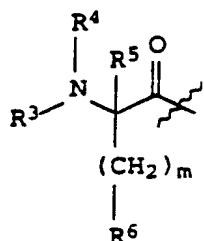
Die Strukturen IIIa bis IIIf liegen bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

30 Besonders bevorzugt sind unter den Verbindungen Ia diejenigen, in denen die Substituenten R und A und B die folgenden Bedeutungen haben:

R<sup>2</sup>: H-,

35

A:



IIa

IIb

IIc

40

45 worin die Substituenten folgende Bedeutungen haben:

m: 0 oder 1,

. n: 2 oder 3.

5 R<sup>3</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Benzyl-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-6</sub>-Alkylen- (R<sup>19</sup> bedeu-  
tet H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Benzyl-), HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, oder  
R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO- (R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> sind gleich oder verschieden und  
bedeuten H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, oder Benzyl- oder R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup>  
zusammen bedeuten eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub>-Gruppe),

10

R<sup>4</sup>: H-,

R<sup>5</sup>: H- oder CH<sub>3</sub>-,

15 R<sup>6</sup>: C<sub>5-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis  
zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen substituiert sein  
können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt  
sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder  
verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH<sub>3</sub>- oder CH<sub>3</sub>O-  
20 substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexyl-  
methyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-  
Butoxymethyl-, Phenoxyethyl-, Adamantyl-, Norbonyl-,  
1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl- oder  
(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si-.

25

R<sup>7</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-CO- oder R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,

30

R<sup>8</sup>: C<sub>5-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis  
zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen substituiert sein  
können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt  
sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder  
verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH<sub>3</sub>- oder CH<sub>3</sub>O-  
substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexyl-  
methyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-  
35 Butoxymethyl-, Phenoxyethyl-, Adamantyl-, Norbonyl-,  
1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl- oder  
(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si-.

35

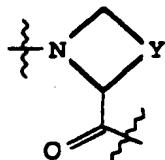
R<sup>9</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl- (R<sup>9</sup> kann  
40 entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ring-  
positionen außer der 1- und 2-Position sein).

Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfigu-  
ration vor.

45

B:

5



IIIa

10 Y: eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-S-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-O-}$  oder eine Propylengruppe,

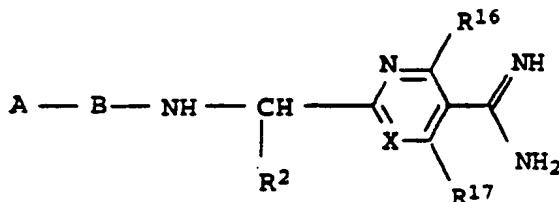
$\text{R}^{13}$ :  $\text{H-}$ ,  $\text{HO-}$ ,  $\text{CH}_3\text{O-}$ ,  $\text{EtO-}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH-O-}$ ,  $\text{Cl-}$ ,  $\text{Br-}$  oder  $\text{I-}$ ,

15  $\text{R}^{14}$ :  $\text{H-}$ ,  $\text{HO-}$ ,  $\text{CH}_3\text{O-}$  oder  $\text{Cl-}$ ,

$\text{R}^{15}$ :  $\text{H-}$ ,  $\text{HO-}$ ,  $\text{CH}_3\text{O-}$  oder  $\text{Cl-}$ ,  
wobei  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$  und  $\text{R}^{15}$  nicht gleichzeitig  $\text{H-}$  bedeuten.

20 Die Struktur IIIa liegt bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

25 Ib:  
25

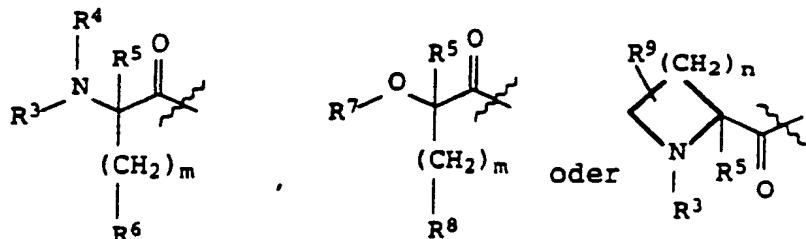


30

Hierin haben die Substituenten R, die Fragmente A und B und X folgende Bedeutungen:

$\text{R}^2$ :  $\text{H-}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-}$ ,  $\text{Phenyl-}$ ,  $\text{Phenyl-C}_{1-4}\text{-Alkylen-}$ ,  $\text{R}^{18}\text{O-CH}_2\text{-}$ ,  
35  $\text{R}^{18}\text{-CO-}$ ,  $\text{R}^{18}\text{-O-CH}_2\text{-CO-}$ ,  $\text{R}^{18}\text{O-CO-CO-}$ ,  $\text{R}^{18}\text{-NH-CO-CO-}$ , worin  $\text{R}^{18}$   
für  $\text{H-}$  und  $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-}$  steht,  $\text{CF}_3\text{-CO-}$  und  $\text{C}_2\text{F}_5\text{-CO-}$ ,

A:  
40



45

IIa

IIb

IIc

worin die Substituenten folgende Bedeutungen haben:

m: 0 oder 1,

5 n: 2 oder 3,

10 R<sup>3</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-6</sub>-Alkylen- (R<sup>19</sup> bedeutet vorzugsweise H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Benzyl-), HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, C<sub>1-7</sub>-Alkyl-OOC-, Benzyl-OOC-, oder R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO- (R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Aryl-, Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>-NH-CO-C<sub>1-4</sub>-Alkylen- oder R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> zusammen bedeuten eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-Gruppe),

15 R<sup>4</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl- oder Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,

R<sup>5</sup>: H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl-,

20 R<sup>6</sup>: C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O- ersetzt sein kann (können), Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-, 2-Indanyl-, Dibenzosuberyl-, welches an einem oder beiden aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenylmethyl, welches an einem oder beiden Ringen monosubstituiert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C≡C-, R<sup>22</sup>O-C(R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>)-, worin R<sup>22</sup> H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl- bedeutet und R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> für H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, HO-C<sub>1-3</sub>-Alkylen- oder Phenyl- stehen,

25 30 35 Phenyl-, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, CF<sub>3</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert sein kann,

R<sup>25</sup>R<sup>26</sup>CH-, worin R<sup>25</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl- steht, und R<sup>26</sup> H- oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl- bedeutet,

40 R<sup>7</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, C<sub>1-20</sub>-Alkyl-CO-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-CO-, R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO-, HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, oder den Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen Gallensäure,

45 R<sup>8</sup>: C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O- ersetzt sein kann (können), Adamantyl-, Norbornyl-,

14

5 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-,  
 2-Indanyl-, Dibenzosuberyl-, welches an einem oder beiden  
 aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenyl-  
 methyl, welches an einem oder beiden Ringen monosubsti-  
 tuiert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-,  
 C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C≡C-, R<sup>22</sup>O-C(R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>)-, worin R<sup>22</sup> H- oder  
 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- bedeutet und R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> für H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-,  
 HO-C<sub>1-1</sub>-Alkylen- oder Phenyl- stehen,

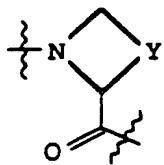
10 Phenyl-, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, CF<sub>3</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert sein kann,

15 R<sup>25</sup>R<sup>26</sup>CH-, worin R<sup>25</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl- steht, und R<sup>26</sup> H- oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl- bedeutet,

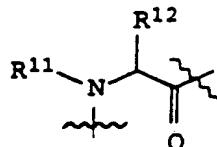
R<sup>9</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl- (R<sup>9</sup> kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein),

20 Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

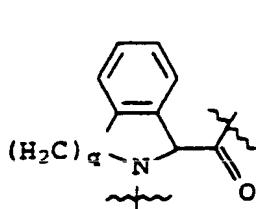
Bi



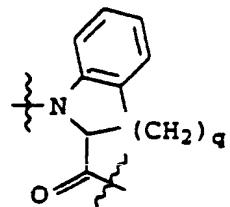
IIIa



IIIb



IIIc

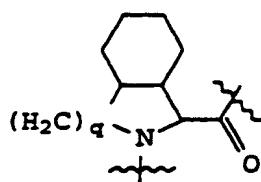


IIIId

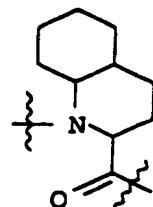
40

45

5

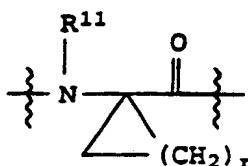


IIIe



oder

10



IIIg

15

q: 1 oder 2

20

r: 3 oder 4

Y eine Methylengruppe,

25

eine Ethylengruppe, worin der daraus resultierende Cyclus in der 4-Position eine Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe tragen kann,

30

-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O- oder eine Propylengruppe, worin die daraus resultierenden Cyclen in der 3- und/oder 4-Position am Kohlenstoff eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe tragen können oder worin eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O- ersetzt sein kann,R<sup>11</sup>: H- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-,

35

R<sup>12</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl-,R<sup>16</sup>: H-, F-, Cl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, R<sup>31</sup>OOC-, worin R<sup>31</sup> H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl- bedeutet, R<sup>31</sup>-O-,

40

R<sup>17</sup>: H-, F-, Cl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, R<sup>31</sup>OOC- oder R<sup>31</sup>-O-, wobei R<sup>31</sup> H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl bedeutet,

X: =CH- oder =N-.

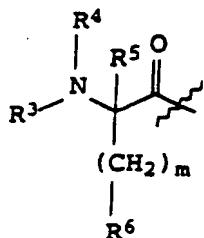
45 Die Strukturen IIIa bis IIIf liegen bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

Besonders bevorzugt sind unter den Verbindungen Ib diejenigen, in denen die Substituenten R, die Fragmente A und B und X die folgenden Bedeutungen haben:

5 R<sup>2</sup>: H-,

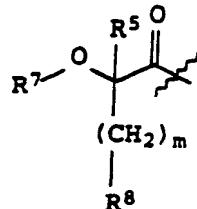
A:

10

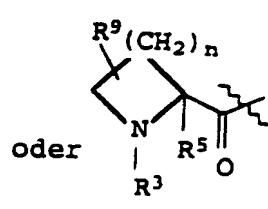


15

IIa



IIb



IIc

worin die Substituenten folgende Bedeutungen haben:

20 m: 0 oder 1,

n: 2 oder 3,

25 R<sup>3</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Benzyl-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-6</sub>-Alkylen- (R<sup>19</sup> bedeutet H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Benzyl-), HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, oder R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO- (R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder Benzyl- oder R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> zusammen bedeuten eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub>-Gruppe,

30 R<sup>4</sup>: H-,

R<sup>5</sup>: H- oder CH<sub>3</sub>-,

35 R<sup>6</sup>: C<sub>5-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH<sub>3</sub>- oder CH<sub>3</sub>O- substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-Butoxymethyl-, Phenoxyethyl-, Adamantyl-, Norbonyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl- oder (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si-,

40

45 R<sup>7</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-CO- oder R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,

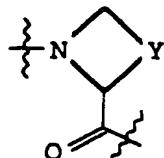
5           R<sup>8</sup>: C<sub>5-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH<sub>3</sub>- oder CH<sub>3</sub>O- substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-Butoxymethyl-, Phenoxyethyl-, Adamantyl-, Norbonyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl- oder (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si-.

10           R<sup>9</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl- (R<sup>9</sup> kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein).

15           Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

B:

20



IIIa

25

Y: eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O- oder eine Propylengruppe,

30           R<sup>16</sup>: H-,

R<sup>17</sup> H..

X: =CH- oder =N-.

35

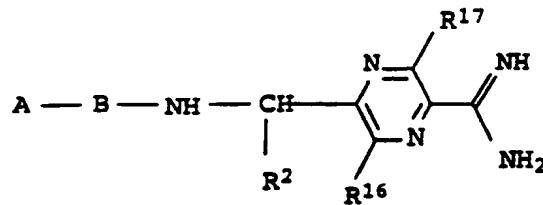
Die Struktur IIIa liegt bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

40

45

Ic:

5

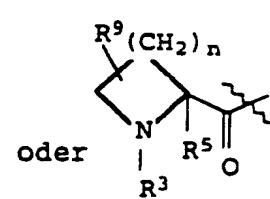
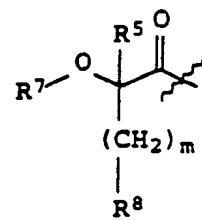
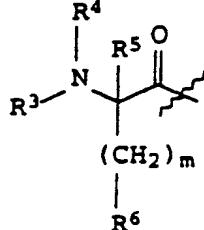


10 Hierin haben die Substituenten R und die Fragmente A und B folgende Bedeutungen:

15 R<sup>2</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl- und Phenyl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>18</sup>O-CH<sub>2</sub>-, R<sup>18</sup>-CO-, R<sup>18</sup>-O-CH<sub>2</sub>-CO-, R<sup>18</sup>O-CO-CO-, R<sup>18</sup>-NH-CO-CO-, worin R<sup>18</sup> für H- und C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht, CF<sub>3</sub>-CO- oder C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>-CO-,

20

A:



25

IIa

IIb

IIc

m: 0 oder 1,

n: 2 oder 3,

30

R<sup>3</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-6</sub>-Alkylen- (R<sup>19</sup> bedeutet vorzugsweise H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Benzyl-), HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, C<sub>1-7</sub>-Alkyl-OOC-, Benzyl-OOC-, oder R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO- (R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Aryl-, Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>-NH-CO-C<sub>1-4</sub>-Alkylen- oder R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> zusammen bedeuten eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-Gruppe),

35

R<sup>4</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl- oder Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,

40

R<sup>5</sup>: H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl-,

45

R<sup>6</sup>: C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O- ersetzt sein kann (können), Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-,

5            2-Indanyl-, Dibenzosuberyl-, welches an einem oder beiden aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenylmethyl, welches an einem oder beiden Ringen monosubstituiert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C≡C-, R<sup>22</sup>O-C(R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>)-, worin R<sup>22</sup> H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl- bedeutet und R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> für H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, HO-C<sub>1-3</sub>-Alkylen- oder Phenyl- stehen,

10            Phenyl-, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, CF<sub>3</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert sein kann,

15            R<sup>25</sup>R<sup>26</sup>CH-, worin R<sup>25</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl- steht, und R<sup>26</sup> H- oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl- bedeutet,

20            R<sup>7</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, C<sub>1-20</sub>-Alkyl-CO-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-CO-, R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO-, HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-CO-, oder den Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen Gallensäure,

25            R<sup>8</sup>: C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O-, -S- oder N-C<sub>1-4</sub>-Alkyl ersetzt sein kann (können), Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-, 2-Indanyl-, Dibenzosuberyl-, welches an einem oder beiden aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenylmethyl, welches an einem oder beiden Ringen monosubstituiert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C=C-, R<sup>22</sup>O-C(R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>)-, worin R<sup>22</sup> H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl- bedeutet und R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> für H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, HO-C<sub>1-3</sub>-Alkylen- oder Phenyl- stehen,

30            Phenyl-, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, CF<sub>3</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert sein kann,

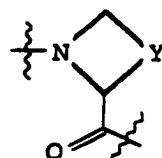
35            R<sup>25</sup>R<sup>26</sup>CH-, worin R<sup>25</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl- steht, und R<sup>26</sup> H- oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl- bedeutet,

40            R<sup>9</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl- (R<sup>9</sup> kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein),

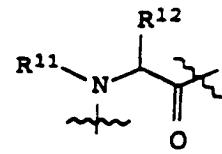
45            Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

B:

5

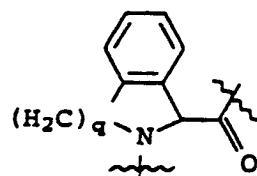


IIIa



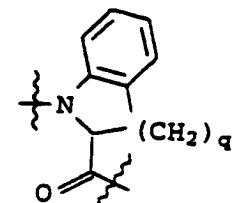
IIIb

10



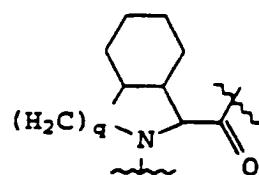
15

IIIc



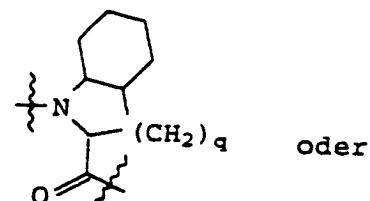
IIId

20

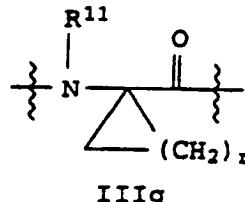


25

IIIE



30



IIIf

q: 1 oder 2

35

r: 3 oder 4

Y eine Methylenegruppe,

40 eine Ethylenegruppe, worin der daraus resultierende Cyclus in der 4-Position eine Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe tragen kann,

45 -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O-, oder eine Propylenegruppe, wo-  
rin die daraus resultierenden Cyclen in der 3- und/oder 4-Position am Kohlenstoff eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe tragen

können oder worin eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O- ersetzt sein kann,

5 R<sup>11</sup>: H- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-,

R<sup>12</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl- und C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl-,

R<sup>16</sup>: H-, F-, Cl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, R<sup>31</sup>-OOC-, worin R<sup>31</sup> H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl- bedeutet, R<sup>31</sup>-O-,

10 R<sup>17</sup>: H-, F-, Cl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, R<sup>31</sup>-OOC-, R<sup>31</sup>-O-, wobei R<sup>31</sup> H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl- bedeutet.

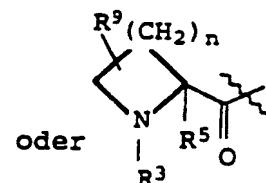
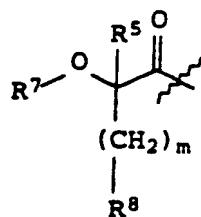
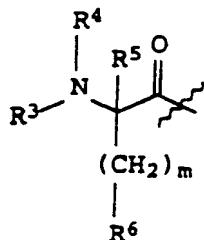
15 Die Strukturen IIIa bis IIIf liegen bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

Besonders bevorzugt sind unter den Verbindungen Ic diejenigen, in denen die Substituenten R und die Fragmente A und B folgende Bedeutungen haben:

20

R<sup>2</sup>: H-,

A:



30

IIa

IIb

IIc

m: 0 oder 1,

35

n: 2 oder 3,

R<sup>3</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Benzyl-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-6</sub>-Alkylen- (R<sup>19</sup> bedeutet H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Benzyl-), HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, oder R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO- (R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder Benzyl- oder R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> zusammen bedeuten eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub>-Gruppe),

40 R<sup>4</sup>: H-,

45 R<sup>5</sup>: H- oder CH<sub>3</sub>-,

5           R<sup>6</sup>: C<sub>5-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH<sub>3</sub>- oder CH<sub>3</sub>O- substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-Butoxymethyl-, Phenoxyethyl-, Adamantyl-, Norbonyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl- oder (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si-,

10           R<sup>7</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, oder R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,

15           R<sup>8</sup>: C<sub>5-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH<sub>3</sub>- oder CH<sub>3</sub>O- substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-Butoxymethyl-, Phenoxyethyl-, Adamantyl-, Norbonyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl- oder (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si-,

20           R<sup>9</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl- (R<sup>9</sup> kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein).

25           Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

30           B:



IIIa

40           Y: eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O- oder eine Propylengruppe,

45           R<sup>16</sup>: H-,

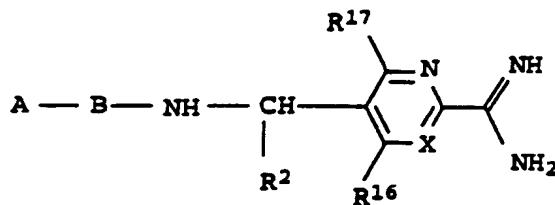
R<sup>17</sup>: H-.

Die Struktur IIIa liegt bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

23

Id:

5



Hierin haben die Substituenten R, A, B und X folgende Bedeutungen:

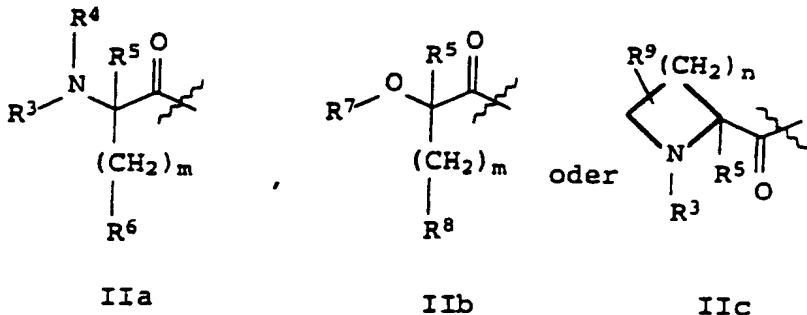
10

R<sup>2</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl- und Phenyl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>18</sup>O-CH<sub>2</sub>-, R<sup>18</sup>-CO-, R<sup>18</sup>-O-CH<sub>2</sub>-CO-, R<sup>18</sup>O-CO-CO-, R<sup>18</sup>-NH-CO-CO-, worin R<sup>18</sup> für H- und C<sub>1-4</sub>-Alkyl- steht, CF<sub>3</sub>-CO- und C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>-CO-,

15

A:

20



IIIa

IIIb

IIIc

25

m: 0 oder 1,

n: 2 oder 3,

30

R<sup>3</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-6</sub>-Alkylen- (R<sup>19</sup> bedeutet vorzugsweise H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Benzyl-), HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, C<sub>1-7</sub>-Alkyl-OOC-, Benzyl-OOC-, oder R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO- (R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Aryl-, Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>-NH-CO-C<sub>1-4</sub>-Alkylen- oder R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> zusammen bedeuten eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-Gruppe),

35

R<sup>4</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl- oder Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,

40

R<sup>5</sup>: H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl-,

45

R<sup>6</sup>: C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppen(n) durch -O- ersetzt sein kann (können). Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-, 2-Indanyl-, Dibenzosuberyl-, welches an einem oder beiden

5 aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenylmethyl, welches an einem oder beiden Ringen monosubstituiert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C≡C-, R<sup>22</sup>O-C(R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>)-, worin R<sup>22</sup> H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl- bedeutet und R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> für H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, HO-C<sub>1-3</sub>-Alkylen- oder Phenyl- stehen,

10 Phenyl-, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, CF<sub>3</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert sein kann,

15 R<sup>25</sup>R<sup>26</sup>CH-, worin R<sup>25</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl- steht, und R<sup>26</sup> H- oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl- bedeutet,

20 15 R<sup>7</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, C<sub>1-20</sub>-Alkyl-CO-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-CO-, R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO-, HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-CO-, oder den Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen Gallensäure,

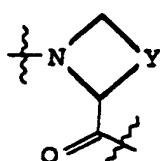
25 20 R<sup>8</sup>: C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O- ersetzt sein kann (können), Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-, 2-Indanyl-, Dibenzosuberyl-, welches an einem oder beiden aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenylmethyl, welches an einem oder beiden Ringen monosubstituiert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C≡C-, R<sup>22</sup>O-C(R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>)-, worin R<sup>22</sup> H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl- bedeutet und R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> für H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, HO-C<sub>1-3</sub>-Alkylen- oder Phenyl- stehen,

30 25 R<sup>9</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl- (R<sup>9</sup> kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein).

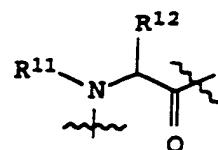
35 Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

B:

5

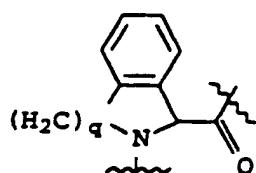


IIIa



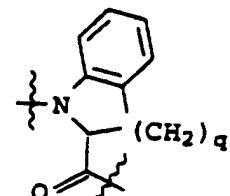
IIIb

10



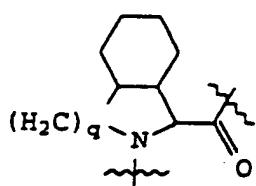
15

IIIc



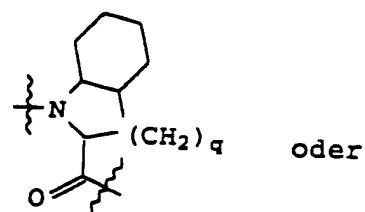
IIId

20



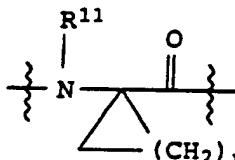
25

IIIE



oder

30



IIIg

35 q: 1 oder 2

r: 3 oder 4

Y eine Methylengruppe,

40 eine Ethylengruppe, worin der daraus resultierende Cyclus in der 4-Position eine Hydroxy- oder C1-4-Alkoxygruppe tragen kann,

-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O- oder eine Propylengruppe, worin die daraus resultierenden Cyclen in der 3- und/oder 4-Position am Kohlenstoff eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe tragen können oder worin eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O- ersetzt sein kann,

45

R<sup>11</sup>: H- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-,

R<sup>12</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl-.

5 R<sup>16</sup>: H-, F-, Cl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, R<sup>31</sup>-OOC-, worin R<sup>31</sup> H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl- bedeuten, oder R<sup>31</sup>-O-,

10 R<sup>17</sup>: H-, F-, Cl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, R<sup>31</sup>-OOC- oder R<sup>31</sup>-O-, wobei R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> nicht gleichzeitig H- und nicht gleichzeitig F- bedeuten und R<sup>31</sup> H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl- bedeutet.

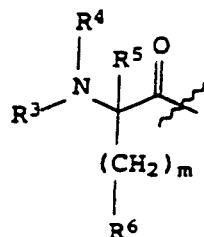
X: =CH- oder =N-.

15 Die Strukturen IIIa bis IIIf liegen bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

Besonders bevorzugt sind unter den Verbindungen Id diejenigen, in denen die Substituenten R, A, B und X folgende Bedeutungen haben:

20 R<sup>2</sup>: H-

A:



25

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^5 \text{O} \\
 | \\
 \text{R}^7 - \text{O} - \text{C}(\text{R}^8) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\
 | \\
 (\text{CH}_2)_m \\
 | \\
 \text{R}^8
 \end{array}$$

30

IIa

11b

110

m: 0 oder 1.

n: 2 oder 3,

35

R<sup>3</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Benzyl-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-6</sub>-Alkylen- (R<sup>19</sup> bedeutet H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Benzyl-), HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, oder R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO- (R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder Benzyl- oder R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> zusammen bedeuten eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub>-Gruppe).

40

$R^4$ :  $H^-$ .

R<sup>5</sup>: H- oder CH<sub>3</sub>-,

45

5           R<sup>6</sup>: C<sub>5-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH<sub>3</sub>- oder CH<sub>3</sub>O- substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-Butoxymethyl-, Phenoxyethyl-, Adamantyl-, Norbonyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl- oder (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si-,

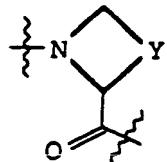
10           R<sup>7</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-CO- oder R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,

15           R<sup>8</sup>: C<sub>5-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH<sub>3</sub>- oder CH<sub>3</sub>O- substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-Butoxymethyl-, Phenoxyethyl-, Adamantyl-, Norbonyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl- oder (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si-,

25           R<sup>9</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl- (R<sup>9</sup> kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein).

30           Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

B:



IIIa

40           Y: eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O- oder eine Propylengruppe,

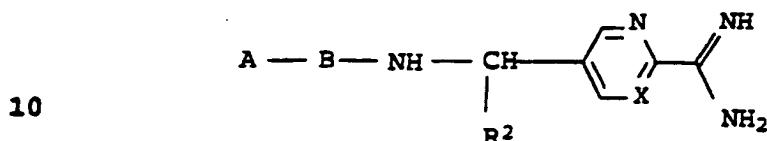
R<sup>16</sup>: H-, Cl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder CH<sub>3</sub>O-,

45           R<sup>17</sup>: H-, Cl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder CH<sub>3</sub>O-, wobei R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> nicht gleichzeitig H- bedeuten,

X: =CH- oder =N-.

Die Struktur IIIa liegt bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

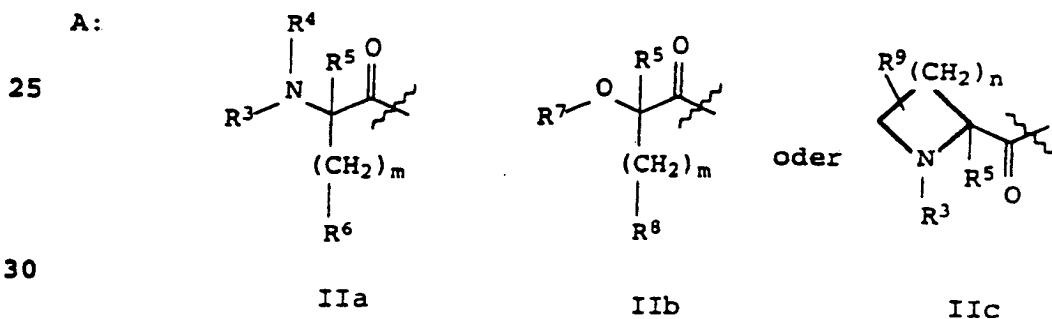
5 Ie:



Hierin haben die Substituenten R, die Fragmente A und B und X  
15 folgende Bedeutungen:

a)

20  $R^2$ : H-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Phenyl-, Phenyl- $C_{1-4}$ -Alkylen-,  
 $R^{18}O-CH_2-$ ,  $R^{18}O-CO-$ ,  $R^{18}O-CH_2-CO-$ ,  $R^{18}O-CO-CO-$ ,  $R^{18}O-NH-CO-CO-$ ,  
worin  $R^{18}$  für H oder  $C_{1-4}$ -Alkyl-, steht,  $CF_3-CO-$  oder  $C_2F_5-CO-$ ,



worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

35 m: 0 oder 1,

n: 2, oder 3,

40  $R^3$ : H-,  $C_{1-12}$ -Alkyl-, Aryl- $C_{1-4}$ -Alkylen-,  $R^{19}OOC-C_{1-6}$ -Alkylen-  
( $R^{19} = H$ -,  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Benzyl-),  $HO_3S-C_{1-3}$ -Alkylen-,  
 $C_{1-7}$ -Alkyl-OOC- oder Benzyl-OOC-,  
 $R^{20}R^{21}N-CO-$  ( $R^{20}$  und  $R^{21}$  sind gleich oder verschieden und  
bedeuten H-,  $C_{1-6}$ -Alkyl-, Aryl-, Aryl- $C_{1-4}$ -Alkylen-,  
 $R^{19}OOC-C_{1-4}$ -Alkylen- und  $R^{19}O-NH-CO-C_{1-4}$ -Alkylen-, oder  $R^{20}$   
und  $R^{21}$  zusammen bedeuten eine  $-(CH_2)_{3-6}$ -Gruppe),

45

$R^4$ : H-,  $C_{1-12}$ -Alkyl- oder Aryl- $C_{1-4}$ -Alkylen-,

R<sup>5</sup> H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl-,

R<sup>6</sup>: C<sub>5-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen versehen sind und/oder eine oder mehrere CH<sub>2</sub>-Gruppe(n) durch -O- ersetzt ist (sind),

5 Phenyl-, welches durch 2 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, CF<sub>3</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert ist,

10 Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-, 2-Indanyl-, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Dibenzosuberyl-, Phenyl-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C≡C-, Me<sub>3</sub>Si, oder

15 R<sup>22</sup>O-C(R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>)-, worin R<sup>22</sup> H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl- bedeutet und R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> für H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder Phenyl- stehen,

R<sup>7</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, C<sub>1-20</sub>-Alkyl-CO-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-CO-, R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO-, HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-CO-, 20 oder den Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen Gallensäure,

R<sup>8</sup>: C<sub>5-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen versehen sind und/oder eine oder mehrere CH<sub>2</sub>-Gruppe(n) durch -O- ersetzt ist (sind),

25 Phenyl-, welches durch 2 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, CF<sub>3</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert ist,

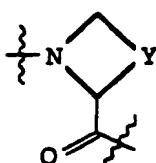
30 Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-, 2-Indanyl-, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Dibenzosuberyl-, Phenyl-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C≡C-, Me<sub>3</sub>Si oder R<sup>22</sup>O-C(R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>)-,

35 R<sup>9</sup>: C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl (R<sup>9</sup> kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein).

40 Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

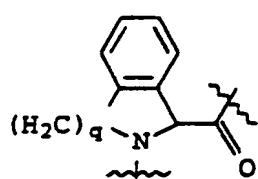
B:

5

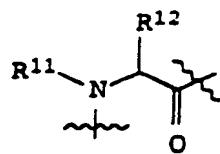


IIIa

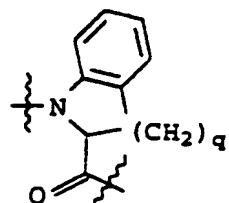
10



15

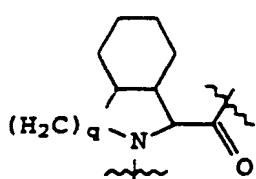


IIIb

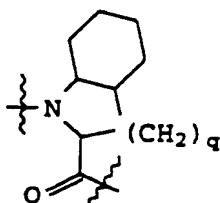


IIId

20



25

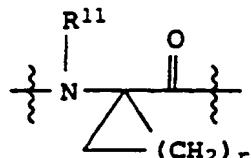


oder

IIIe

IIIf

30



35

IIIg

q: 1 oder 2

r: 3 oder 4

40

Y eine Methylengruppe,

45

eine Ethylengruppe, worin der daraus resultierende Cyclus in der 4-Position eine Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe tragen kann,

-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O- oder eine Propylengruppe, worin die daraus resultierenden Cyclen in der 3- und/oder 4-Position am Kohlenstoff eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe tragen können oder worin eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O- ersetzt sein kann,

5

R<sup>11</sup>: H- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-,

R<sup>12</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl-.

10

X: =CH- oder =N-.

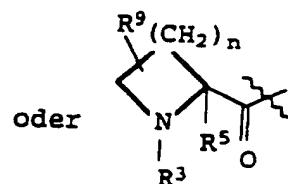
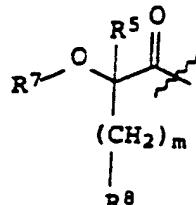
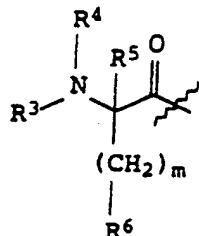
Die Strukturen IIIa bis IIIf liegen bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

15 Besonders bevorzugt sind die unter a) aufgeführten Verbindungen Ie, in denen die Substituenten R, die Fragmente A und B und X folgende Bedeutungen haben:

R<sup>2</sup>: H-,

20

A:



IIIa

IIIb

IIIc

25

worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

m: 0 oder 1,

n: 2, oder 3,

35

R<sup>3</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Benzyl-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-6</sub>-Alkylen- (R<sup>19</sup> = H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Benzyl-), HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO- (R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, oder Benzyl-, oder R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> zusammen bedeuten eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub>-Gruppe),

40

R<sup>4</sup>: H-,

R<sup>5</sup> H- oder CH<sub>3</sub>-,

45

5           R<sup>6</sup>: C<sub>5-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen versehen sind und/oder eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O- ersetzt ist, Phenyl, welches durch 2 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe CH<sub>3</sub>-, CF<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>O-, F- oder Cl- substituiert ist, Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Me<sub>3</sub>Si- oder tert.-Butoxymethyl-,

10           R<sup>7</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-CO- oder R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,

15           R<sup>8</sup>: C<sub>5-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen versehen sind und/oder eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O- ersetzt ist, Phenyl-, welches durch 2 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe CH<sub>3</sub>-, CF<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>O-, F- oder Cl- substituiert ist, Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Me<sub>3</sub>Si- oder tert.-Butoxymethyl-,

20           R<sup>9</sup>: C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl- (R<sup>9</sup> kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein).

25           Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

30           B:



40           Y: eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O- oder eine Propylengruppe,

45           X: =CH- oder =N-.

45           Die Struktur IIIa liegt bevorzugt in der L-Konfiguration vor  
oder

in der Verbindung Ie haben die Substituenten R, die Fragmente A und B und X folgende Bedeutungen:

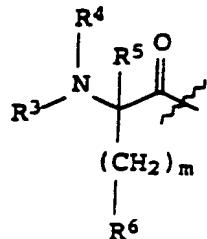
b)

5

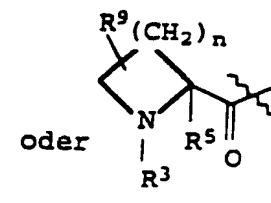
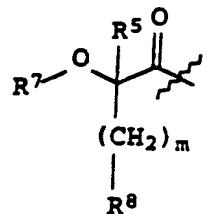
R<sup>2</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl-, Phenyl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>18</sup>O-CH<sub>2</sub>-, R<sup>18</sup>-CO-, R<sup>18</sup>-O-CH<sub>2</sub>-CO-, R<sup>18</sup>O-CO-CO-, R<sup>18</sup>-NH-CO-CO-, worin R<sup>18</sup> für H- und C<sub>1-4</sub>-Alkyl steht, CF<sub>3</sub>-CO- und C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>-CO-,

A:

10



15



IIa

IIb

IIc

worin die Substituenten folgende Bedeutungen haben:

20

m: 0 oder 1,

n: 2 oder 3,

25

R<sup>3</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-6</sub>-Alkylen- (R<sup>19</sup> bedeutet vorzugsweise H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Benzyl-), HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, C<sub>1-7</sub>-Alkyl-OOC-, Benzyl-OOC-, oder R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO- (R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Aryl-, Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>-NH-CO-C<sub>1-4</sub>-Alkylen- oder R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> zusammen bedeuten eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-Gruppe),

30

R<sup>4</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl- oder Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,

35

R<sup>5</sup>: H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl-,

40

R<sup>6</sup>: C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-, welches durch bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen substituiert sein kann und worin eine Methylenengruppe durch -O- ersetzt sein kann, Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-, 2-Indanyl-, Dibenzosuberyl-, Phenyl-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C≡C- oder R<sup>22</sup>O-C(R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>)-, worin R<sup>22</sup> H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl- bedeutet und R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> für H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, HO-C<sub>1-3</sub>-Alkylen- oder Phenyl- stehen,

45

Phenyl-, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, CF<sub>3</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert sein kann,

5 R<sup>25</sup>R<sup>26</sup>CH-, worin R<sup>25</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>5-8</sub>-Cycloalkyl- oder Phenyl-, welches durch 1 bis 3 F-, Cl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-O-, HO- oder CF<sub>3</sub>- substituiert sein kann, steht und R<sup>26</sup> H- ist oder eine der für R<sup>25</sup> angegebenen Bedeutungen besitzt,

10 R<sup>7</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, C<sub>1-20</sub>-Alkyl-CO-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-CO-, R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO-, HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-CO-, oder den Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen Gallensäure,

15 R<sup>8</sup>: C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O- ersetzt sein kann (können),

20 R<sup>25</sup>R<sup>26</sup>CH-, worin R<sup>25</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>6-8</sub>-Cycloalkyl oder Phenyl steht, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe 3 F-, Cl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-O-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>6-8</sub>-Cycloalkyl- oder Phenyl bedeutet, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-O-, HO- oder CF<sub>3</sub>- substituiert sein kann, R<sup>22</sup>O-CH<sub>2</sub>-, worin R<sup>22</sup> die oben genannte Bedeutung besitzt,

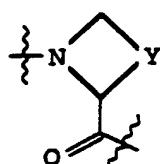
25 30 Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-, 2-Indanyl-, Dibenzosuberyl-, welches an einem oder beiden aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann,

35 R<sup>9</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl- (R<sup>9</sup> kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein),

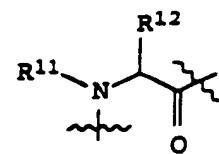
40 Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

B:

5

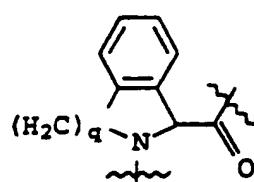


IIIa

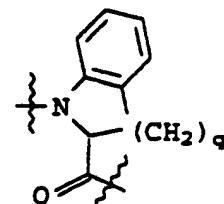


IIIb

10

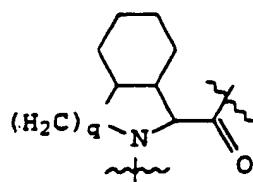


15

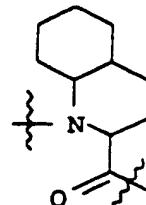


IIId

20



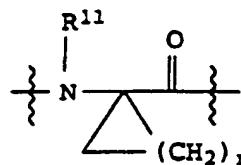
IIIe



IIIf

25

30



IIIg

R<sup>11</sup>: H- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-

35

R<sup>12</sup>: C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl-

40

Y: -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O- oder eine Propylengruppe, worin die daraus resultierenden Cyclen in der 3- und/oder 4-Position am Kohlenstoff eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe tragen können oder worin eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O- ersetzt sein kann,

X: =CH- oder =N-.

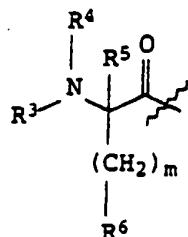
45

Besonders bevorzugt sind die unter b) aufgeführten Verbindungen Ie, in denen die Substituenten R und A und B die folgenden Bedeutungen haben:

5 R<sup>2</sup>: H-,

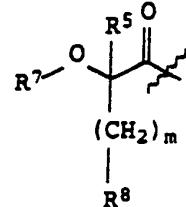
A:

10

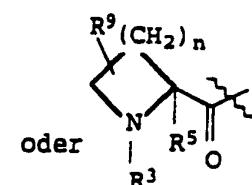


15

IIa



IIb



IIc

worin die Substituenten folgende Bedeutungen haben:

m: 0 oder 1,

20

n: 2 oder 3,

25 R<sup>3</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Benzyl-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-6</sub>-Alkylen- (R<sup>19</sup> bedeutet H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Benzyl-), HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, oder R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO- (R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder Benzyl- oder R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> zusammen bedeuten eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub>-Gruppe),

30 R<sup>4</sup>: H-,

30

R<sup>5</sup>: H- oder CH<sub>3</sub>-,

35 R<sup>6</sup>: C<sub>5-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH<sub>3</sub>- oder CH<sub>3</sub>O- substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-Butoxymethyl-, Phenoxyethyl-, Adamantyl-, Norbonyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl- oder (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si-,

40 R<sup>7</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-CO- oder R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,  
45

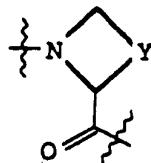
5                   R<sup>8</sup>: C<sub>5-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH<sub>3</sub>- oder CH<sub>3</sub>O- substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-Butoxymethyl-, Phenoxyethyl-, Adamantyl-, Norbonyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl- oder (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si-,

10                  R<sup>9</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl- (R<sup>9</sup> kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein),

15                  Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

B:

20



IIIa

25

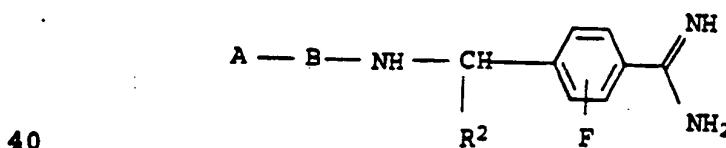
Y: -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O- oder eine Propylengruppe,

X: =CH- oder =N-.

30

Die Struktur IIIa liegt bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

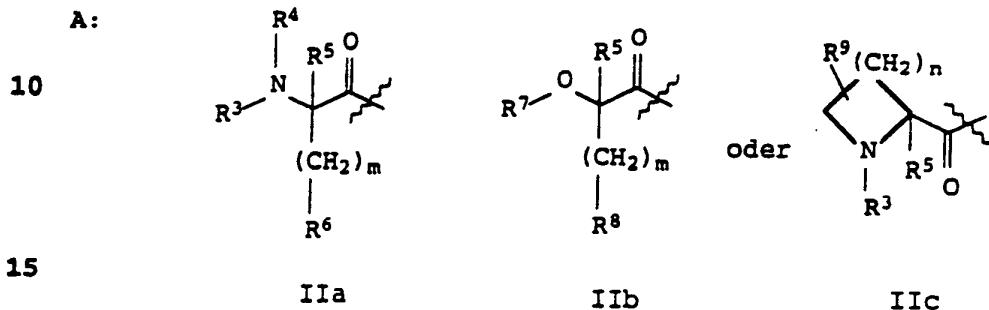
35 If:



Hierin haben der Substituent R und A und B folgende Bedeutungen:

a)

5       $R^2$ : H-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Phenyl-, Phenyl- $C_{1-4}$ -Alkylen-,  
 $R^{18}O-CH_2-$ ,  $R^{18}-CO-$ ,  $R^{18}-O-CO-$ ,  $R^{18}-O-CH_2-CO-$ ,  $R^{18}O-CO-CO-$ ,  
 $R^{18}-NH-CO-CO-$ , wobei  $R^{18}$  für H,  $C_{1-4}$ -Alkyl-,  
 Phenyl- $C_{1-4}$ -Alkylen- oder Phenyl- steht,  $CF_3-CO-$ ,  $C_2F_5-CO-$ ,



worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

20      m: 0 oder 1,

25      n: 2 oder 3,

20       $R^3$ : H-,  $C_{1-12}$ -Alkyl-, Aryl- $C_{1-4}$ -Alkylen-,  $R^{19}OOC-C_{1-6}$ -Alkylen-  
 $(R^{19} = H-, C_{1-4}$ -Alkyl-, Benzyl-),  $HO_3S-C_{1-3}$ -Alkylen-,

25       $C_{1-7}$ -Alkyl-OOC-, Benzyl-OOC-,  
 $R^{20}R^{21}N-CO-$  ( $R^{20}$  und  $R^{21}$  sind gleich oder verschieden und  
 bedeuten H-,  $C_{1-6}$ -Alkyl-, Aryl-, Aryl- $C_{1-4}$ -Alkylen-,  
 $R^{19}OOC-C_{1-4}$ -Alkylen- oder  $R^{19}-NH-CO-C_{1-4}$ -Alkylen- oder  $R^{20}$   
 und  $R^{21}$  zusammen bedeuten eine  $-(CH_2)_{4-5}$ -Gruppe),

30       $R^4$ : H-,  $C_{1-12}$ -Alkyl- oder Aryl- $C_{1-4}$ -Alkylen-,

35       $R^5$  H- oder  $C_{1-4}$ -Alkyl-,

35       $R^6$ :  $C_{5-9}$ -Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis  
 zu 4  $C_{1-4}$ -Alkyl- und/oder  $CH_3O$ -Gruppen versehen sind und/  
 oder eine oder mehrere  $-CH_2-$ -Gruppe(n) durch  $-O-$  ersetzt  
 ist (sind),

40      Phenyl-, welches durch 2 bis 3 gleiche oder verschiedene  
 Reste der Gruppe  $C_{1-4}$ -Alkyl-,  $CF_3$ -,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-, F-, oder  
 $Cl-$  substituiert ist,  
 Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-,  
 2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-, 2-Indanyl-, Diphenylmethyl-,  
 Dicyclohexylmethyl-, Dibenzosuberyl-, Phenyl- $C(CH_3)_2$ -,  
 $C_{1-4}$ -Alkyl- $C\equiv C$ -,  $Me_3Si$ - oder

$R^{22}O-C(R^{23}R^{24})-$ , worin  $R^{22}$  H- oder  $C_{1-4}$ -Alkyl- bedeutet so- wie  $R^{23}$  und  $R^{24}$  für H-,  $C_{1-4}$ -Alkyl- oder Phenyl- stehen,

5  $R^7$ : H-,  $C_{1-12}$ -Alkyl-,  $C_{1-20}$ -Alkyl-CO-,  $R^{19}OOC-C_{1-4}$ -Alkylen-,  $R^{19}OOC-C_{1-4}$ -Alkylen-CO-,  $R^{20}R^{21}N-CO-$ ,  $HO_3S-C_{1-4}$ -Alkylen-CO-, sowie den Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen Gallensäure,

10  $R^8$ :  $C_{5-8}$ -Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4  $C_{1-4}$ -Alkyl- und/oder  $CH_3O$ -Gruppen versehen sind und/ oder eine oder mehrere  $-CH_2$ -Gruppe(n) durch  $-O-$  ersetzt ist (sind),

15 Phenyl, welches durch 2 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe  $C_{1-4}$ -Alkyl-,  $CF_3$ -,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-, F-, oder Cl- substituiert ist,

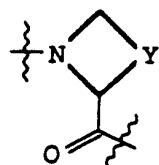
20 Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-, 2-Indanyl-, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Dibenzosuberyl-, Phenyl- $C(CH_3)_2$ -,  $C_{1-4}$ -Alkyl- $C\equiv C$ -,  $Me_3Si$ -,

25  $R^9$ :  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Phenyl- oder  $C_{5-6}$ -Cycloalkyl- ( $R^9$  kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein),

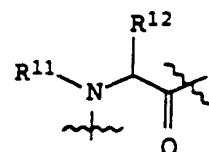
25 Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

B:

30

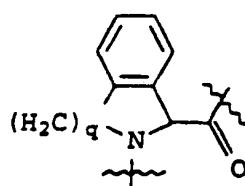


IIIa

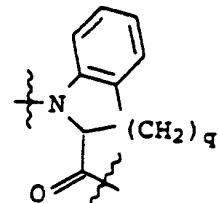


IIIb

35



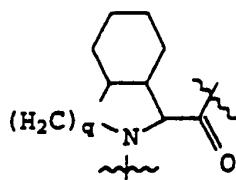
IIIc



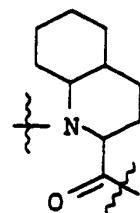
IIId

40

5

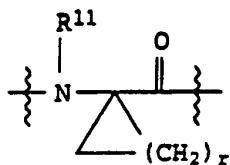


IIIe



oder

10



IIIg

q: 1 oder 2

20 r: 3 oder 4

Y eine Methylengruppe,

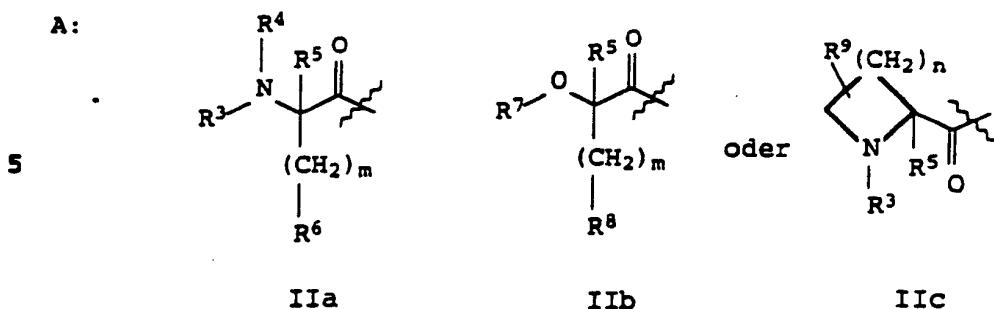
25 eine Ethylengruppe, worin der daraus resultierende Cyclus in der 4-Position eine Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe tragen kann,30 -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O- oder eine Propylengruppe, worin die daraus resultierenden Cyclen in der 3- und/oder 4-Position am Kohlenstoff eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe tragen können oder worin eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O- ersetzt sein kann,R<sup>11</sup>: H- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-,35 R<sup>12</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl-.

Die Strukturen IIIa bis IIIf liegen bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

40 Besonders bevorzugt sind die unter a) aufgeführten Verbindungen If, worin die Substituenten R und die Fragmente A und B folgende Bedeutungen besitzen:

R<sup>2</sup>: H-,

45



10 worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

m: 0 oder 1,

n: 2 oder 3,

15

R<sup>3</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Benzyl-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-6</sub>-Alkylen- (R<sup>19</sup> = H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Benzyl-), HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO- (R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, oder Benzyl-, oder R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> zusammen bedeuten eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub>-Gruppe),

$R^4$ ;  $H-$

$R^5$  = H- oder  $CH_3$ -,

25

R<sup>6</sup>: C<sub>5-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen versehen sind und/oder eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O- ersetzt ist, Phenyl-, welches durch 2 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe CH<sub>3</sub>-, CF<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>O-, F- oder Cl- substituiert ist, Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Me<sub>2</sub>Si- oder tert.-Butoxymethyl-.

35

R<sup>7</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-CO- oder R<sup>19</sup>OO-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,

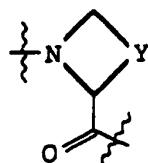
R<sup>8</sup>: C<sub>5-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen versehen sind und/oder eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O- ersetzt ist, Phenyl-, welches durch 2 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe CH<sub>3</sub>- , CF<sub>3</sub>- , CH<sub>3</sub>O- , F- oder Cl- substituiert ist, Adamantyl- , Norbornyl- , 1-Decalinyl- , 1-Tetralinyl- , 2-Tetralinyl- , Diphenylmethyl- , Dicyclohexylmethyl- , Me<sub>3</sub>Si oder tert.-Butoxymethyl- ,

R<sup>9</sup>: C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl- (R<sup>9</sup> kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein),

5 Die Strukturen IIIa bis IIIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

B:

10



IIIa

15

Y: eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe,  
-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O- oder eine Propylengruppe.

20 Die Struktur IIIa liegt bevorzugt in der L-Konfiguration vor,

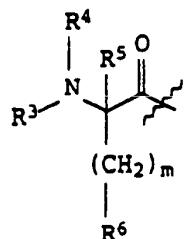
oder

in der Verbindung haben die Substituenten R und die Fragmente A  
25 und B folgende Bedeutungen:

b)

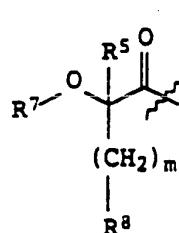
30 R<sup>2</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl-, Phenyl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>18</sup>O-CH<sub>2</sub>-,  
R<sup>18</sup>-CO-, R<sup>18</sup>-O-CH<sub>2</sub>-CO-, R<sup>18</sup>O-CO-CO-, R<sup>18</sup>-NH-CO-CO-, worin R<sup>18</sup>  
für H- und C<sub>1-4</sub>-Alkyl- steht, CF<sub>3</sub>-CO- und C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>-CO-,

A:  
35

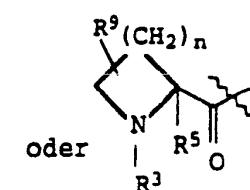


40

IIa



IIb



IIc

worin die Substituenten folgende Bedeutungen haben:

45 m: 0 oder 1,

n: 2 oder 3,

5 R<sup>3</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-6</sub>-Alkylen-  
(R<sup>19</sup> bedeutet vorzugsweise H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Benzyl-),  
HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, C<sub>1-7</sub>-Alkyl-OOC-, Benzyl-OOC-, oder  
R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO- (R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> sind gleich oder verschieden und  
bedeuten H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Aryl-, Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,  
R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>-NH-CO-C<sub>1-4</sub>-Alkylen- oder R<sup>20</sup> und  
R<sup>21</sup> zusammen bedeuten eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub>-Gruppe),

10 R<sup>4</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl- oder Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,

R<sup>5</sup>: H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl-,

15 R<sup>6</sup>: C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis  
zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen versehen sein  
können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O-,  
ersetzt sein kann (können), Adamantyl-, Norbornyl-,  
1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-,  
2-Indanyl-, Dibenzosuberyl-, welches an einem oder beiden  
aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenyl-  
methyl, welches an einem oder beiden Ringen monosubsti-  
tiert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-,  
C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C≡C-, R<sup>22</sup>O-C(R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>)-, worin R<sup>22</sup> H- oder  
C<sub>1-4</sub>-Alkyl- bedeutet und R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> für H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-,  
HO-C<sub>1-3</sub>-Alkylen- oder Phenyl- stehen,

20 Phenyl, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene  
Reste der Gruppe C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, CF<sub>3</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, F- oder  
Cl- substituiert sein kann,

25 R<sup>25</sup>R<sup>26</sup>CH-, worin R<sup>25</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl- steht, und R<sup>26</sup> H- oder  
C<sub>1-6</sub>-Alkyl- bedeutet,

30 R<sup>7</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, C<sub>1-20</sub>-Alkyl-CO-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,  
R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-CO-, R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO-, HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-CO-,  
oder den Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen  
Gallensäure,

35 R<sup>8</sup>: C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis  
zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen versehen sein  
können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O-,  
ersetzt sein kann (können), Adamantyl-, Norbornyl-,  
1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-,  
2-Indanyl-, Dibenzosuberyl-, welches an einem oder beiden  
aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenyl-  
methyl, welches an einem oder beiden Ringen monosubsti-

tuiert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C≡C-, R<sup>22</sup>O-C(R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>)-, worin R<sup>22</sup> H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl- bedeutet und R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> für H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, HO-C<sub>1-3</sub>-Alkylen- oder Phenyl- stehen,

5

Phenyl, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, CF<sub>3</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert sein kann,

10

R<sup>25</sup>R<sup>26</sup>CH-, worin R<sup>25</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl- steht, und R<sup>26</sup> H- oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl- bedeutet,

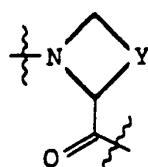
15

R<sup>9</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl- (R<sup>9</sup> kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein),

Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

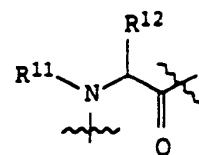
B:

20



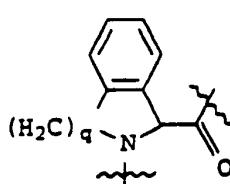
25

IIIa

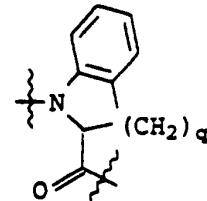


IIIb

30



IIIc



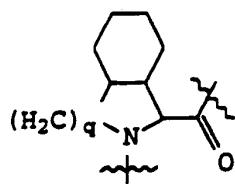
IIId

35

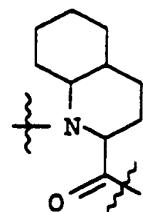
40

45

5

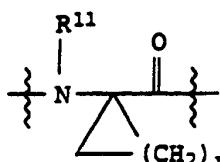


IIIe



oder

10



15

IIIg

q: 1 oder 2

20 r: 3 oder 4

Y: -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O- oder eine Propylengruppe, worin die daraus resultierenden Cyclen in der 3- und/oder 4-Position am Kohlenstoff eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe tragen kann oder worin eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O- ersetzt sein kann.

R<sup>11</sup>: H- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-,30 R<sup>12</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl-,

Die Strukturen IIIa bis IIIf liegen bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

35 Besonders bevorzugt sind die unter b) aufgeführten Verbindungen If, worin die Substituenten R, die Fragmente A und B und X folgende Bedeutungen besitzen:

40

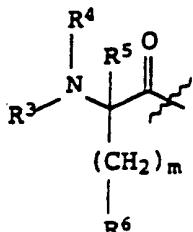
45

b)

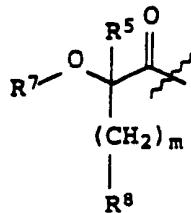
 $R^2: \text{H-},$ 

5 A:

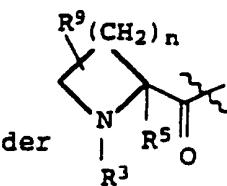
10



IIa



IIb



IIC

15

worin die Substituenten folgende Bedeutungen haben:

m: 0 oder 1,

n: 2 oder 3,

20

$R^3: \text{H-}, \text{C}_{1-6}\text{-Alkyl-}, \text{Benzyl-}, R^{19}\text{OOC-}C_{1-6}\text{-Alkylen-}$  ( $R^{19}$  bedeutet  $\text{H-}, \text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-}, \text{Benzyl-}, \text{HO}_3\text{S-C}_{1-3}\text{-Alkylen-}$ , oder  $R^{20}R^{21}\text{N-CO-}$  ( $R^{20}$  und  $R^{21}$  sind gleich oder verschieden und bedeuten  $\text{H-}, \text{C}_{1-6}\text{-Alkyl-}$  oder  $\text{Benzyl-}$  oder  $R^{20}$  und  $R^{21}$  zusammen bedeuten eine  $-(\text{CH}_2)_{4-5}$ -Gruppe),

25

 $R^4: \text{H-},$ 

30

 $R^5: \text{H- oder CH}_3\text{-},$ 

35

$R^6: \text{C}_{5-8}\text{-Cycloalkyl-}$ , wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4  $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-}$  und/oder  $\text{CH}_3\text{O-Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann. Phenyl-}$ , welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe  $\text{F-}, \text{Cl-}, \text{CH}_3\text{- oder CH}_3\text{O- substituiert sein kann, Diphenylmethyl-}, \text{Dicyclohexylmethyl-}, \text{Isopropyl-}, \text{tert.-Butyl-}, \text{neo-Pentyl-}, \text{tert.-Butoxymethyl-}, \text{Phenoxyethyl-}, \text{Adamantyl-}, \text{Norbonyl-}, \text{1-Decalinyl-}, \text{1-Tetralinyl-}, \text{2-Tetralinyl- oder } (\text{CH}_3)_3\text{Si-},$

40

 $R^7: \text{H-}, \text{C}_{1-6}\text{-Alkyl-CO- oder } R^{19}\text{OOC-}C_{1-4}\text{-Alkylen-},$ 

45

$R^8: \text{C}_{5-8}\text{-Cycloalkyl-}$ , wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4  $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-}$  und/oder  $\text{CH}_3\text{O-Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann. Phenyl-}$ , welches durch 1 bis 3 gleiche oder

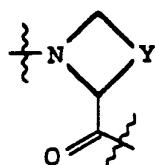
verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH<sub>3</sub>- oder CH<sub>3</sub>O-  
substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexyl-  
methyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-  
Butoxymethyl-, Phenoxyethyl-, Adamantyl-, Norbonyl-,  
5 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl- oder  
(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si-,

10 R<sup>9</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl (R<sup>9</sup> kann  
entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ring-  
positionen außer der 1- und 2-Position sein),

15 Die Strukturen IIIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfigu-  
ration vor.

B:

15



20

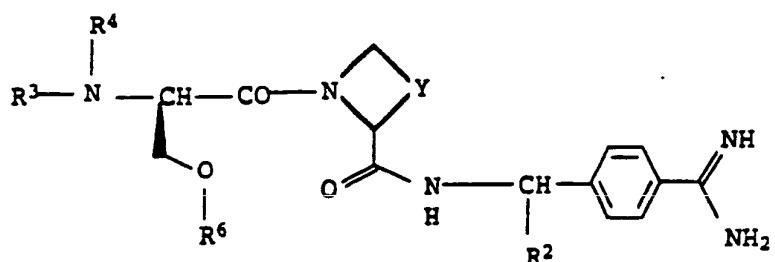
IIIa

Y: -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O- oder eine Propylengruppe.

25 Die Struktur IIIa liegt bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

Ig:

30



35

Hierin haben die Substituenten R und die Funktion von Y folgende  
Bedeutungen:

40

a)

45 R<sup>2</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl-, Phenyl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,  
R<sup>18</sup>O-CH<sub>2</sub>-, R<sup>18</sup>-CO-, R<sup>18</sup>-O-CH<sub>2</sub>-CO-, R<sup>18</sup>-NH-CO-CO-, wobei R<sup>18</sup> für  
H oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl- steht, CF<sub>3</sub>-CO- oder C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>-CO-,

R<sup>3</sup>: R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen- (R<sup>19</sup>=H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Benzyl-),  
HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, oder  
R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO- (R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> sind gleich oder verschieden und be-  
deuten H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Aryl-, Aryl-C<sub>1-2</sub>-Alkylen-, oder R<sup>20</sup> R<sup>21</sup>  
5 zusammen bedeuten eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub>-Gruppe),

R<sup>4</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl- oder Aryl-C<sub>1-2</sub>-Alkylen,

R<sup>6</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl- und

10 Y: -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

Die Y enthaltende Aminosäure ist bevorzugt L-konfiguriert.

15 Besonders bevorzugt sind die unter a) aufgeführten Verbindungen Ig, worin die Substituenten R und die Funktion von Y folgende Bedeutungen haben:

a)

20

R<sup>2</sup>: H-,

R<sup>3</sup>: R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen- (R<sup>19</sup> = H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Benzyl-),  
HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, oder  
25 R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO- (R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> sind gleich oder verschieden und be-  
deuten H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, oder Benzyl-, oder R<sup>20</sup> R<sup>21</sup> zusammen be-  
deuten einer -(CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub>-Gruppe),

R<sup>4</sup>: H-,

30

R<sup>6</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und

Y: -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

35 Die Y enthaltende Aminosäure ist bevorzugt L-konfiguriert.

oder

in der Verbindung Ig haben die Substituenten R sowie Y folgende  
40 Bedeutungen:

b)

45 R<sup>2</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl-, Phenyl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,  
R<sup>18</sup>O-CH<sub>2</sub>-, R<sup>18</sup>-CO-, R<sup>18</sup>-O-CH<sub>2</sub>-CO-, R<sup>18</sup>-NH-CO-CO-, wobei R<sup>18</sup> für  
H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl- steht, CF<sub>3</sub>-CO- oder C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>-CO-,

5  $R^3$ : H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, Aryl-C<sub>1-2</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen- (R<sup>19</sup> = H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Benzyl-), HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-OOC-, Benzyl-OOC- oder R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO- (R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Aryl-, Aryl-C<sub>1-2</sub>-Alkylen-, oder R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> zusammen bedeuten eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub>-Gruppe),

10 R<sup>4</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl- oder Aryl-C<sub>1-2</sub>-Alkylen-,

15 R<sup>6</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl- und

Y: eine Ethylengruppe, bei der der daraus resultierende Cyclus in der 4-Position eine Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe trägt, oder -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH- oder 15 eine Propylengruppe, bei der eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O- oder -S- ersetzt ist.

Die Y enthaltende Aminosäure ist bevorzugt L-konfiguriert.

20 Besonders bevorzugt sind die unter b) aufgeführten Verbindungen Ig, worin die Substituenten R und die Funktion von Y folgende Bedeutungen haben:

25 R<sup>2</sup>: H-,

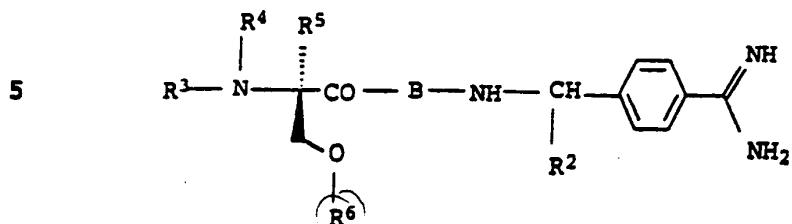
30 R<sup>3</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Benzyl-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen- (R<sup>19</sup> = H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Benzyl-), HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, oder R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO- (R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Aryl-, oder Benzyl-, oder R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> zusammen bedeuten eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub>-Gruppe),

35 R<sup>4</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl- oder Aryl-C<sub>1-2</sub>-Alkylen-,

Y: -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O- oder -CH=CH-.

Die Y enthaltende Aminosäure ist bevorzugt L-konfiguriert.

Ih:



10

Hierin haben die Substituenten R sowie B folgende Bedeutungen:

R<sup>2</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl-, Phenyl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>18</sup>O-CH<sub>2</sub>-, R<sup>18</sup>-CO-, R<sup>18</sup>-O-CH<sub>2</sub>-CO-, R<sup>18</sup>-NH-CO-CO-, wobei R<sup>18</sup> für

15 H oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl- steht, CF<sub>3</sub>-CO- oder C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>-CO-,

R<sup>3</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, Aryl-C<sub>1-2</sub>-Alkylen-,

R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen- (R<sup>19</sup> = H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Benzyl-),

HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-OOC-, Benzyl-OOC- oder

20 R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO- (R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> sind gleich oder verschieden und be-  
deuten H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Aryl-, Aryl-C<sub>1-2</sub>-Alkylen-, oder R<sup>20</sup> und  
R<sup>21</sup> zusammen bedeuten eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub>-Gruppe),

R<sup>4</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl- oder Aryl-C<sub>1-2</sub>-Alkylen-,

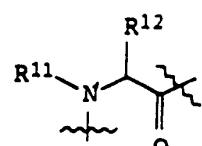
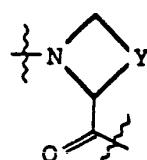
25

R<sup>5</sup>: C<sub>1-4</sub>-Alkyl-,

R<sup>6</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-.

30 B:

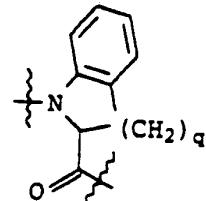
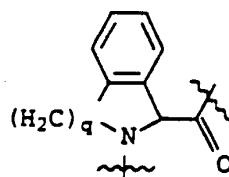
35



IIIa

IIIb

40

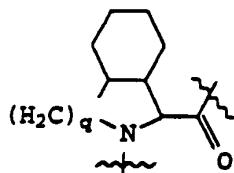


45

IIIc

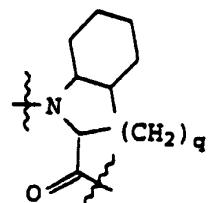
IIId

5



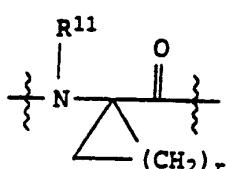
10

IIIe



oder

15



IIIf

IIIf

20

q: 1 oder 2

r: 3 oder 4

R<sup>11</sup>: H- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-,25 R<sup>12</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl-,

Y: eine Methylengruppe,

30

eine Ethylengruppe, worin der daraus resultierende Cyclus in der 4-Position eine Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-Gruppe tragen kann,

35

-CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH- oder eine Propylengruppe, worin eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O- oder -S- ersetzt sein kann.

Die Strukturen IIIa bis IIIf liegen bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

40 Besonders bevorzugt sind die Verbindungen I<sub>h</sub>, worin die Substituenten R sowie B folgende Bedeutungen haben:

R<sup>2</sup>: H-,

45 R<sup>3</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Benzyl-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen- (R<sup>19</sup>=H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Benzyl-), HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, oder R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO- (R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> sind gleich oder verschieden und bedeuten H-,

$C_{1-6}$ -Alkyl-, oder Benzyl-, oder  $R^{20}$  und  $R^{21}$  zusammen bedeuten eine  $-(CH_2)_{4-5}$ -Gruppe,

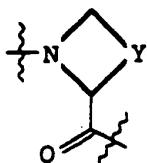
40  $R^4$ : H-,

45  $R^5$ :  $CH_3$ -,

$R^6$ : H-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-.

10 B:

15



IIIa

Y: eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe,

20

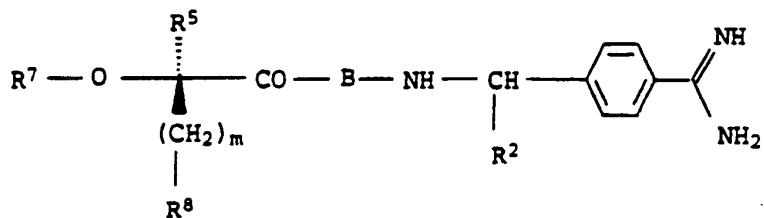
$-CH_2-S-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-CH=CH-$  oder eine Propylengruppe,

Die Struktur IIIa liegt bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

25

Ii:

30



35 Hierin haben die Substituenten R, das Fragment B und m folgende Bedeutungen:

m: 0,1

40  $R^2$ : H-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Phenyl-, Phenyl- $C_{1-4}$ -Alkylen-,  $R^{18}O-CH_2-$ ,  $R^{18}-CO-$ ,  $R^{18}-O-CH_2-CO-$ ,  $R^{18}-NH-CO-CO-$ , wobei  $R^{18}$  für H- oder  $C_{1-4}$ -Alkyl- steht,  $CF_3-CO-$  oder  $C_2F_5-CO-$ ,

45  $R^5$ : H- oder  $C_{1-4}$ -Alkyl-,

5 R<sup>7</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, C<sub>1-20</sub>-Alkyl-CO-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen- (R<sup>19</sup> = H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Benzyl-), R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-CO-, R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO-, HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, sowie den Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen Gallensäure (R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder Benzyl- oder R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> zusammen bedeuten eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub>-Gruppe),

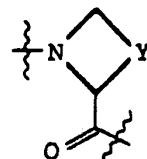
10 R<sup>8</sup>: C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen versehen sind und/oder eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O- ersetzt ist (sind),

15 Phenyl-, welches durch 2 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, CF<sub>3</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert ist,

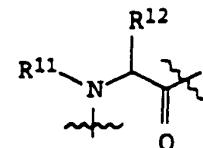
20 15 Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-, 2-Indanyl-, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si-, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl- oder Dibenzosuberyl-, welches an einem oder beiden aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann,

25 B:

25

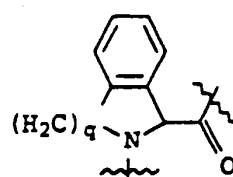


IIIa

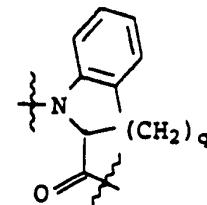


IIIb

30



IIIc



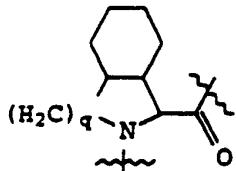
IIId

35

40

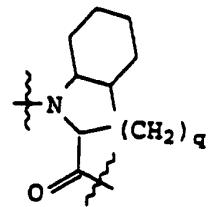
45

5



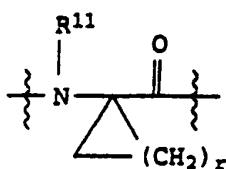
10

IIIe



oder

15



IIIf

IIIg

q: 1 oder 2

20

r: 3 oder 4

Y: eine Methylenegruppe,

25 eine Ethylenegruppe, worin der daraus resultierende Cyclus in der 4-Position eine Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe tragen kann,

30 -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH- oder eine Propylenegruppe, worin eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O- oder -S- ersetzt sein kann.

R<sup>11</sup>: H- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-R<sup>12</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl-.

35

Die Strukturen IIIa bis IIIf liegen bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

40 Besonders bevorzugt sind die Verbindungen II, worin die Substituenten R und das Fragment B folgende Bedeutungen haben:

R<sup>2</sup>: H-,R<sup>5</sup>: H- oder CH<sub>3</sub>-,

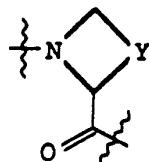
45

R<sup>7</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-CO-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, (R<sup>19</sup> = H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Benzyl-)

R<sup>8</sup>: C<sub>5-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 CH<sub>3</sub>- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen substituiert sind und/oder eine Methylengruppe durch -O- ersetzt ist.  
 5 Phenyl, welches durch 2 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe CH<sub>3</sub>-, CF<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>O-, F- oder Cl- substituiert ist,  
 Adamantyl-, Norbonyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetra-  
 10 linyl-, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Me<sub>3</sub>Si- oder tert.-Butoxymethyl-,

B:

15



IIIa

20

Y: eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe,  
 -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH- oder eine Propylengruppe.

25 Die Struktur IIIa liegt bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

Die oben verwendeten Bezeichnungen "Alkyl" und "Alkylen"  
 beschreiben geradkettige und verzweigte Kohlenstoffgerüste. Aryl  
 bedeutet carbo- und heterocyclische Aromaten, die mono- oder  
 30 bicyclisch sein können.

35

40

45

## Bevorzugte Strukturen der Erfindung sind:

(D) : (Cyclohexyl)Hyac-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 (D) - (Cyclohexyl)Hyac-Pro-NH-4-amb

5 (D) - (Cyclohexyl)Hyac-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb  
 (D) - (Cyclohexyl)Hyac-Aze-NH-4-amb  
 (D) - (3-Phenyl)Hyac-Pro-NH-4-amb  
 (D,L) - (1-Tetralinyl)Hyac-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 (D,L) - (1-Tetralinyl)Hyac-Pro-NH-4-amb

10 O-Acetyl-(D) - (Cyclohexyl)Hyac-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 O-Acetyl-(D) - (Cyclohexyl)Hyac-Pro-NH-4-amb  
 O-Hexanoyl-(D) - (Cyclohexyl)Hyac-Pro-NH-4-amb  
 O-Hydroxycarbonyl-methyl-(D) - (Cyclohexyl)Hyac-Pro-  
 -NH-3-(6-am)-pico

15 (D) - ( $\beta$ -Cyclohexyl)Hypr-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 (D) - ( $\beta$ -Cyclohexyl)Hypr-Pro-NH-4-amb  
 (D) - ( $\beta$ -Cyclohexyl)Hypr-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb  
 (D,L) - ( $\beta$ , $\beta$ -Diphenyl)Hypr-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 (D,L) - ( $\beta$ , $\beta$ -Diphenyl)Hypr-Pro-NH-4-amb

20 (D,L) - ( $\beta$ , $\beta$ -Dicyclohexyl)Hypr-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 H-(D)-Chg-Aze-NH-3-(6-am)-pico  
 H-(D)-Chg-Pic-NH-3-(6-am)-pico  
 H-(D)-Cha-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 H-(D)-(tert.Butyl)Ser-Pro-NH-3-(6-am)-pico

25 H-(D)-Chg-Hyp-NH-3-(6-am)-pico  
 H-(D)-Chg-1-Tic-NH-3-(6-am)-pico  
 H-(D)-Chg-3-Tic-NH-3-(6-am)-pico  
 H-(D)-Chg-2-Phi-NH-3-(6-am)-pico  
 H-(D,L)-Chea-Pro-NH-3-(6-am)-pico

30 H-(D)-(a-Me)Cha-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 H-D,L-4-Tetrahydropyranyl-Gly-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 H-(+/-)-(threo)-(3-Hydroxy)-Phe-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 H-(D,L)-(2-Norbornyl)Gly-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 H-(D,L)-(1-Adamantyl)Gly-Pro-NH-3-(6-am)-pico

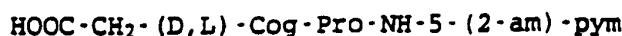
35 H-(D,L)-(1-Tetralinyl)Gly-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 H-(D,L)-(Me<sub>3</sub>Si)Ala-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 H-(D,L)-(3,4,5-Trimethoxy)Phe-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 H-(D,L)-(3-Phenyl)Pro-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 H-(D,L)-(4-Me)Pic-Pro-NH-3-(6-am)-pico

40 H-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico  
 H-(D)-Chg-(N-Cyclopropyl)Gly-NH-3-(6-am)-pico  
 H-(D)-Chg-(Cyclo)Leu-NH-3-(6-am)-pico  
 H-(D)-Chg-Pro-NH-5-(2-am)-pym  
 H-(D)-Chg-Pro-NH-2-(5-am)-pym

45 H-(D)-Chg-Pro-NH-(4-am)-napme  
 H-(D,L)-Thpg-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb  
 H-(D,L)-Dpa-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

H- (D,L) - (2-Norbornyl)Gly-Pro-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 H- (D,L) - (1-Tetralinyl)Gly-Pro-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 H- (D,L) - Cog-Pro-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 H- (D) - ( $\alpha$ -Me) Cha-Pro-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 5 H- (D,L) - (Dibenzosuberyl)Gly-Pro-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 H- (D,L) - (3,4,5-Trimethoxy)Phe-Pro-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 H- (D,L) - (Me<sub>3</sub>Si)Ala-Pro-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 H- (+/-threo) - (3-Hydroxy)Phe-Pro-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 H- (D) - (tert.Butyl)Ser-Pro-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 10 H- (D,L) - (3-Phenyl)Pro-Pro-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 H- (D) - Chg-Pic-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 H- (D) - Chg-Pyr-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 H- (D) - Chg-(N-cyclopropyl)Gly-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 H- (D) - Chg-1-Tic-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 15 H- (D) - Cha-Pic-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 H- (D) - Chg-Pro-NH- (2-EtO) - 4 - amb  
 H- (D) - Chg-Pro-NH- (2-I) - 4 - amb  
 H- (D) - Chg-(Cyclo)Leu-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 H- (D) - Chg-Pro-NH- (2-OH) - 4 - amb  
 20 H- (D) - Chg-Pro-NH- (2,6-Dimethoxy) - 4 - amb  
 H- (D) - Chg-Pro-NH- (3-MeO) - 4 - amb  
 H- (D) - Chg-Pro-NH- (3-OH) - 4 - amb  
 H- (D) - Chg-Pro-NH- (3-C1) - 4 - amb  
 H- (D) - Chg-Pro-NH- (2-COOH) - 4 - amb  
 25 H- (D) - Chg-Pro-NH- (2-NH<sub>2</sub>) - 4 - amb  
 H- (D) - Chg-Pro-NH- (2-OCH<sub>2</sub>-CCOOH) - 4 - amb  
 HOOC-CH<sub>2</sub>- (D) - Cha-Pro-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 MeOOC-CH<sub>2</sub>- (D) - Cha-Pro-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (D) - Chg-Pro-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 30 tBuOOC-CH<sub>2</sub>- (D,L) - Cog-Pro-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 HOOC-CH<sub>2</sub>- (D,L) - Cog-Pro-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 HOOC-CH<sub>2</sub>- (D,L) - Dpa-Pro-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 Cbz- (D) - (tert.Butyl)Ser-Pro-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 HOOC-CH<sub>2</sub>- (D) - Cha-Pic-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 35 Ph-CH<sub>2</sub>- (D) - Chg-Pro-NH- (2-MeO) - 4 - amb  
 HOOC-CH<sub>2</sub>- (D) - Chg-Pro-NH- (2-OH) - 4 - amb  
 HOOC-CH<sub>2</sub>- (D) - Cha-Pro-NH- (2-OH) - 4 - amb  
 HOOC-CH<sub>2</sub>- (D) - Chg-Pro-NH- (2-C1) - 4 - amb  
 HOOC-CH<sub>2</sub>- (D,L) - (4-Me)Chg-Pro-NH-3- (6-am) - pico  
 40 HOOC-CH<sub>2</sub>- (D,L) - (4-iPr)Chg-Pro-NH-3- (6-am) - pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>- (D,L) - (4-tBu)Chg-Pro-NH-3- (6-am) - pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>- (D,L) - Dch-Pro-NH-3- (6-am) - pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>- (D,L) - (3,3-Dimethyl)Chg-Pro-NH-3- (6-am) - pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>- (D) - (tert.Butyl)Ser-Pro-NH-3- (6-am) - pico  
 45 HOOC-CH<sub>2</sub>- (D,L) - Cpg-Pro-NH-3- (6-am) - pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>- (D,L) - (1-Tetralinyl)Gly-Pro-NH-3- (6-am) - pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>- (D,L) - (2-Norbornyl)Gly-Pro-NH-3- (6-am) - pico

HOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-(Thpg)-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-(Thpa)-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-(Thpg)-Pic-NH-3-(6-am)-pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-(L)-(Thpg)-Pic-NH-3-(6-am)-pico  
 5 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-(Thpg)-Pic-NH-3-(6-am)-pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-(Thpg)-Oxp-NH-3-(6-am)-pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-(Thpa)-Oxp-NH-3-(6-am)-pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-Chg-Thia-NH-3-(6-am)-pico  
 tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 10 BnOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 MeOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-methoxycarbonyl-am)-pico  
 tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-(tBu)Gly-Pic-NH-3-(6-am)-pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-(tBu)Gly-Pic-NH-3-(6-am)-pico  
 tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-(neo-Pentyl)Gly-Pic-NH-3-(6-am)-pico  
 15 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-(neo-Pentyl)Gly-Pic-NH-3-(6-am)-pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-(3,4,5-Trimethoxy)Phe-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am-2-MeO)-pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Pro-NH-3-(6-am-2-Me)-pico  
 20 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am-4-MeO)-pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-NH-(6-am-4-Me)-pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Pyr-NH-(2-MeO)-4-amb  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-(Thpa)-Pyr-NH-3-(6-am)-pico  
 25 iPrOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pyr-NH-3-(6-am)-pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-(γ-Me)Cha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-Chea-Pyr-NH-3-(6-am)-pico  
 tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Oxp-NH-3-(6-am)-pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Oxp-NH-3-(6-am)-pico  
 30 tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Oxp-NH-3-(6-am)-pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Oxp-NH-3-(6-am)-pico  
 tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 MeOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 CyclohexylOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 35 (tBuOOC-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 (HOOC-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 H<sub>2</sub>NCO-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 tBuNHCO-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Aze-NH-3-(6-am)-pico  
 40 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Aze-NH-3-(6-am)-pico  
 tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pic-NH-3-(6-am)-pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pic-NH-3-(6-am)-pico  
 tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Pro-NH-3-(6-am)-pico  
 45 tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Pic-NH-3-(6-am)-pico  
 HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Pic-NH-3-(6-am)-pico

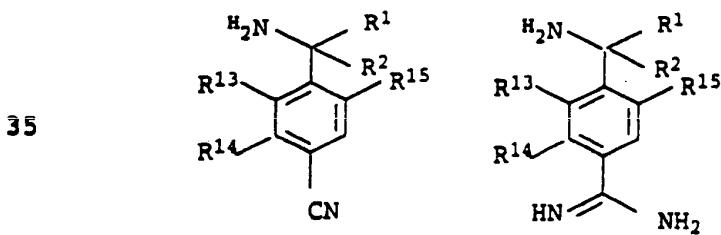


## Abkürzungsliste:

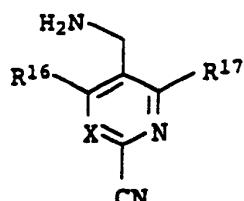
5	AIBN:	Azobisisobutyronitril
	Ac:	Acetyl
	Ala:	Alanin
	am:	Amidino
	4-amb:	4-Amidinobenzyl
10	Asp:	Asparaginsäure
	Aze:	Azetidincarbonsäure
	Bn:	Benzyl
	Boc:	tert.Butyloxycarbonyl
	Bu:	Butyl
15	Cbz:	Benzyloxycarbonyl
	Cha:	Cyclohexylalanin
	Chea:	Cycloheptylalanin
	Chg:	Cyclohexylglycin
	Cog:	Cyclooctylglycin
20	Cpa:	Cyclopentylalanin
	Cpg:	Cyclopentylglycin
	(Cyclo)Leu:	1-Aminocyclopentan-1-carbonsäure
	DC:	Dünnschichtchromatographie
	DCC:	Dicyclohexylcarbodiimid
25	Dch:	Dicyclohexylalanin
	Dcha:	Dicyclohexylamin
	DCM:	Dichlormethan
	DMF:	Dimethylformamid
	DIPEA:	Diisopropylethylamin
30	Dpa:	Diphenylalanin
	Et:	Ethyl
	Eq:	Äquivalente
	Gly:	Glycin
	ham:	Hydroxyamidino
35	HOSucc:	Hydroxysuccinimid
	HPLC:	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
	Hyac:	Hydroxyacetyl
	Hyp:	Hydroxyprolin
	Hypr:	2-Hydroxypropionyl
40	2-Ind:	2-Dihydroindolcarbonsäure
	iPr:	iso-Propyl
	Leu:	Leucin
	Lsg:	Lösung
	Me:	Methyl
45	MPCL:	Mitteldurchflüssigkeitschromatographie
	MTBE:	Methyl-tert.-butyl-ether
	napme:	naphthylmethyl

NBS:	N-Bromsuccinimid
Oxp:	Oxaprolin (1,3-Oxazolidin-4-carbonsäure)
Ph:	Phenyl
Phe:	Phenylalanin
5 2Phi:	2-Perhydroindolcarbonsäure
Pic:	Pipecolinsäure
pico:	picolyl
pim:	piperidinylmethyl
PPA:	Propylphosphorsäureanhydrid
10 Pro:	Prolin
Py:	Pyridin
5-pym:	Pyrimidyl-5-methyl
2-Pym:	Pyrimidyl-2-methyl
Pyr:	3,4-Dehydroprolin
15 RT:	Raumtemperatur
t:	tertiär
tBu:	tertiär-Butyl
tert:	tertiär
TBAB:	Tetrabutylammoniumbromid
20 TEA:	Triethylamin
TFA:	Trifluoressigsäure
TFFA:	Trifluoressigsäureanhydrid
Thia:	Thiaprolin (1,3-Thiazolidin-4-carbonsäure)
Thpa:	(Tetrahydropyran-4-yl)-alanin
25 Thpg:	(Tetrahydropyran-4-yl)glycin
1Tic:	1-Tetrahydroisochinolincarbonsäure
3Tic:	3-Tetrahydroisochinolincarbonsäure
Z:	Benzylloxycarbonyl

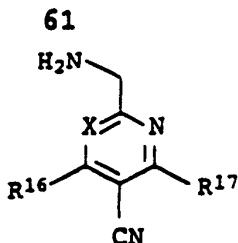
30 Gegenstand der Erfindung sind weiter die Verbindungen der Formeln



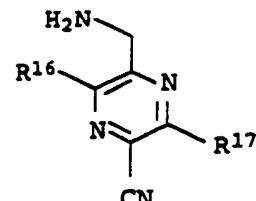
5



VI

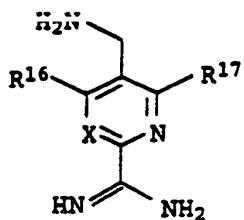


VI



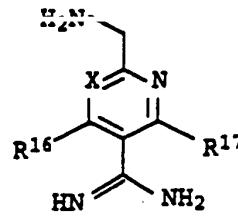
IX

10

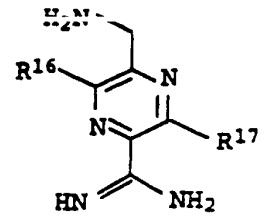


15

X

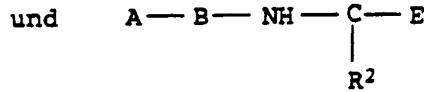


XI



XII

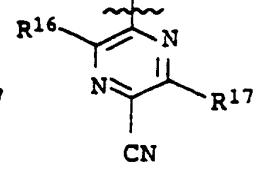
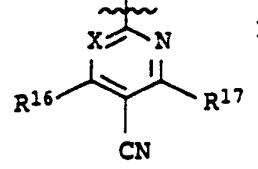
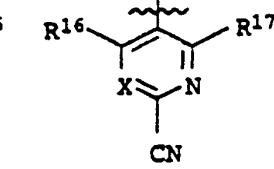
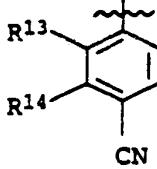
20



XIII.

worin A, B, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> die angegebene Bedeutung besitzen und E

25



30

bedeutet und worin in den Formeln VI, X, XI und XII die Amidino-funktion in mono- oder bis-geschützter Form vorliegen kann.

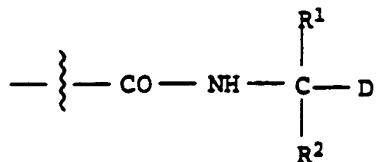
Als Schutzgruppen für die geschützte Form eignen sich besonders die Cbz- und Boc-Gruppen.

Die neuen Zwischenprodukte dienen zur Herstellung der Verbindungen I und sind wertvolle Bausteine für die Synthese von Serinprotease-Inhibitoren.

40

Das Strukturfragment der Formel XIV

45



XIV

worin D die oben genannte Bedeutung hat, ist neu und als Bestandteil von Serinprotease-Inhibitoren und insbesondere von Thrombin-Inhibitoren wertvoll.

5 Die Verbindungen der Formel I können als solche oder in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Säuren vorliegen. Beispiele für solche Säuren sind: Salzsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Hydroxy-  
10 bernsteinsäure, Schwefelsäure, Glutarsäure, Asparaginsäure, Brenztraubensäure, Benzoesäure, Glucuronsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure und Acetylglycin.

Die neuen Verbindungen lassen sich zur Therapie und Prophylaxe  
15 von thrombinabhängigen thromboembolischen Ereignissen wie tiefen Venenthrombosen, Lungenembolien, Myocard- oder Cerebralinfarkten und instabiler Angina, weiterhin zur Therapie der Disseminierten Intravasalen Koagulation (DIC) einsetzen. Weiter eignen sie sich zur Kombinationstherapie mit Thrombolytika wie Streptokinase,  
20 Urokinase, Prourokinase, t-PA, APSAC und anderen Plasminogen-aktivatoren zur Verkürzung der Reperfusionszeit und Verlängerung der Reokklusionszeit.

Weitere Anwendungsgebiete sind die Verhinderung thrombinabhängiger früher Reokklusion und später Restenosierung nach per-  
25 kutaner transluminaler koronarer Angioplastie, die Verhinderung thrombininduzierter Proliferation glatter Muskelzellen, die Verhinderung der Akkumulation aktiven Thrombins im ZNS (z.B. bei M. Alzheimer), die Tumorbekämpfung und die Verhinderung von Mechanismen, die zu Adhäsion und Metastasierung von Tumorzellen  
30 führen.

Ihr besonderer Vorteil liegt darin, daß sie auch nach oraler Gabe wirksam sind.

35 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal, rektal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

40 Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis pro Person zwischen etwa 10 und 2000 mg bei oraler Gabe und zwischen etwa 1 und 200 mg bei parenteraler Gabe. Diese Dosis kann in 2 bis 4 Einzeldosen oder einmalig am Tag als  
45 Depotform gegeben werden.

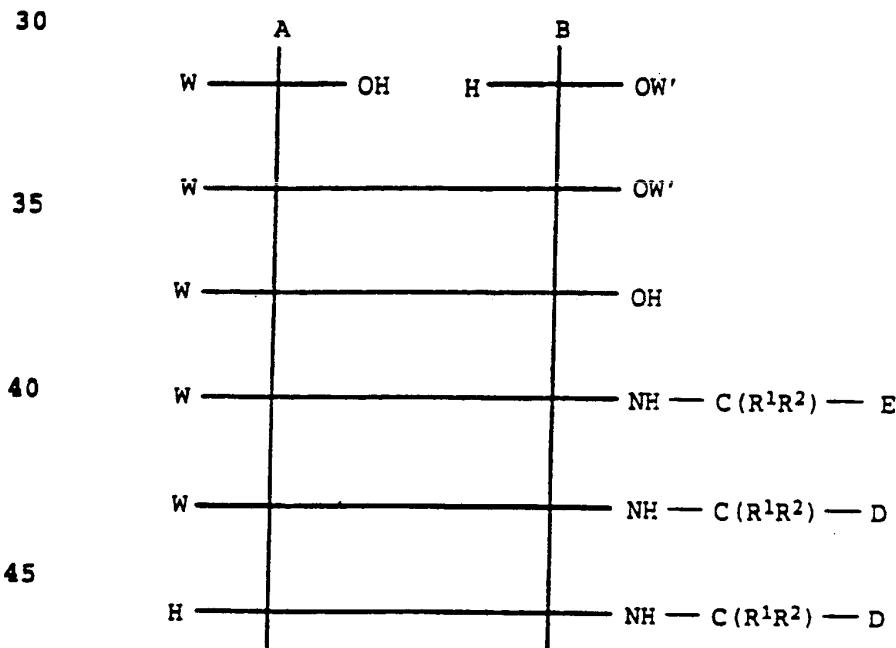
Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tablettens, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden 5 in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettensbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließreguliermitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien 10 und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 99 Gewichtsprozent.

15 Experimenteller Teil:

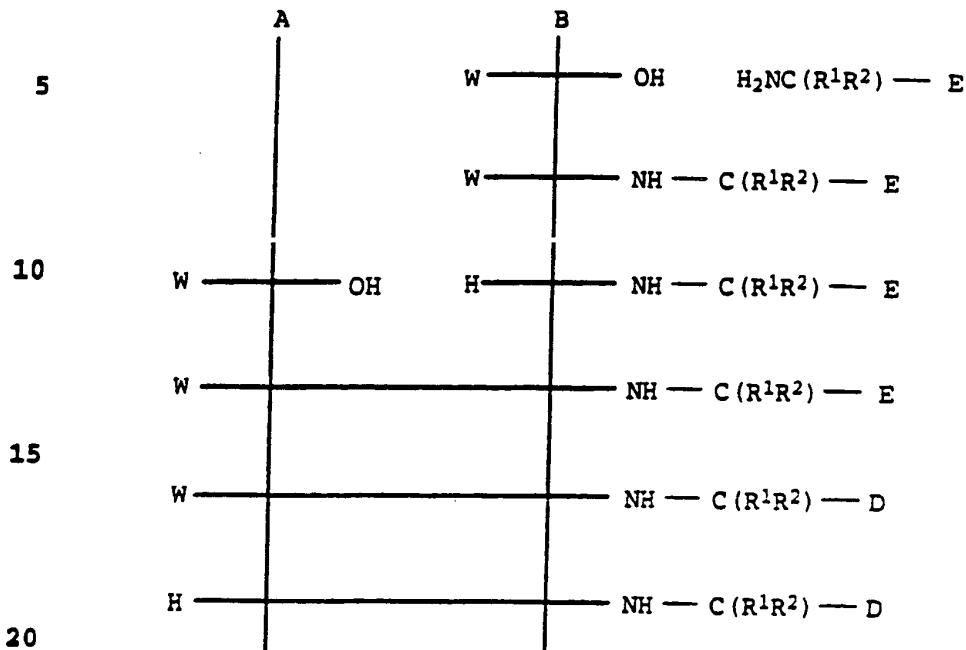
Die Verbindungen der Formel I lassen sich ausgehend von den N-terminal geschützten  $\alpha$ -Aminosäuren bzw.  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren A-OH, der  $\alpha$ -Aminosäure B-OH und dem Baustein  $H_2N-C(R^1R^2)-E$  ent- 20 sprechend Schema 1 und 2 darstellen. Hierbei kommen klassische Methoden der Schutzgruppen- und Kupplungsschemie zum Einsatz.

Die Reste  $R^3$  und  $R^4$  bzw.  $R^7$  können wahlweise nach der Kupplung der Bausteine A-OH, B-OH und  $H_2N-C(R^1R^2)-E$  zu A-B-N-C( $R^1R^2$ )-E nach der 25 Spaltung der Schutzgruppe von A eingeführt werden oder sind von Anfang an Bestandteil von A-OH.

Schema I



## Schema II



wobei W eine der üblichen N-terminalen Schutzgruppen ist (vorzugsweise Boc oder Cbz) und W' Methyl, Ethyl, tert. Butyl oder Benzyl ist.

25

Die erforderlichen Kupplungsreaktionen sowie die üblichen Reaktionen der Schutzgruppeneinführung und -abspaltung werden nach Standardbedingungen der Peptidchemie durchgeführt (siehe M. Bodanszky, A. Bodanszky "The Practice of Peptide Synthesis", 30 2. Auflage, Springer Verlag Heidelberg, 1994).

Boc-Schutzgruppen werden mittels Dioxan/HCl oder TFA/DCM, Cbz-Schutzgruppen hydrogenolytisch oder mit HF abgespalten. Die Verseifung von Esterfunktionen erfolgt mit LiOH in einem alkoholischen Lösungsmittel oder in Dioxan/Wasser. t-Butylester werden mit TFA gespalten.

N-terminale Alkylreste (siehe R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>) werden mittels der reduktiven Alkylierung oder direkter N-Alkylierung eingeführt.

40

Alkanoylreste (siehe R<sup>7</sup>) werden nach Standard Kupplungsreaktionen bzw. Veresterungsreaktionen eingeführt.

Die Herstellung der Amidinofunktion aus einer Nitrilfunktion kann 45 nach mehreren Methoden erfolgen:

Eine Methode ist die klassische Pinner-Synthese (R. Boder, D.G. Neilson Chem Rev. 1961, 61, 179) oder eine modifizierte Pinner-Synthese, die über Imino-thioestersalze als Zwischenstufe abläuft (H. Vieweg et al. Pharmazie 1984, 39, 226). Die katalytische Hydrierung von N-Hydroxyamidinen, die durch Addition von Hydroxylamin an die Cyanogruppe zugänglich sind, mit Raney-Nickel bzw. Pd/C in alkoholischen Lösungsmitteln führt ebenfalls zu Amidinen (B.J. Broughton et al. J.Med.Chem. 1975, 18, 1117) und ist bei der Synthese pharmazeutisch wirksamer Verbindungen besonders wertvoll.

Die Reaktionen wurden mittels DC kontrolliert, wobei üblicherweise folgende Laufmittel benutzt wurden:

15 A. DCM/MeOH 95:5  
B. DCM/MeOH 9:1  
C. DCM/MeOH 8:2  
D. DCM/MeOH/50 %ig HOAc 40:10:5  
E. DCM/MeOH/50 %ig HOAc 35:15:5

20

Sofern säulenchromatographische Trennungen erwähnt werden, waren dies Trennungen über Kieselgel, für die die oben genannten Laufmittel verwendet wurden.

25 Reversed phase HPLC Trennungen wurden mit Acetonitril/Wasser und HOAc Puffer durchgeführt.

Die Ausgangsverbindungen lassen sich nach folgenden Methoden herstellen:

30

Für die allgemeine und spezielle Synthese von Aminosäuren stehen in der Literatur vielfältige Möglichkeiten zur Verfügung. Eine Übersicht hierzu bietet u.a. Band E16d/Teil 1 - Houben-Weyl, S. 406 ff.

35

Häufig eingesetzte Edukte waren Benzophenoniminessigsäureethyl-ester, Acetamidomalonsäurediethylester und Isonitrilessigsäure-ethylester.

40 Die Darstellung verschiedener Glycin- und Alaninderivate erfolgte z.B. ausgehend von Isonitrilessigsäureethylester und einem entsprechenden Keton bzw. Aldehyd (siehe H.-J. Prätorius, J. Flossdorf, M.-R. Kula Chem. Ber. 1975, 108, 3079).

45 Die Synthesen von Boc-Cyclooctylglycin, Boc-2-Norbonylglycin, Boc-Adamantylalanin, Boc- $\gamma$ -Methylcyclohexylalanin und Boc-(4-Me)cyclohexylglycin wurden über die entsprechenden 2-For-

mylamino-acrylsäureethylester (U. Schöllkopf und R. Meyer, Liebigs Ann. Chem. 1977, 1174) ausgehend von Isocyanessigsäureethylester mit den jeweiligen Carbonylverbindungen Cyclooctanon, 2-Norbornanon, 1-Formyladamantan, 1-Formyl-1-methyl-cyclohexan 5 und 4-Methylcyclohexanon nach folgenden allgemeinen Vorschriften durchgeführt:

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 2-Formylaminoacrylsäureethylester

10

Zu 100 mMol Kalium-tert.-butylat in 150 ml THF tropft man bei 0 bis -10°C die Lösung von 100 mMol Isocyanessigsäureethylester in 50 ml THF. Nach 15 min fügt man bei gleicher Temperatur 100 mMol der entsprechenden Carbonylverbindung in 50 ml THF zu, lässt die 15 Reaktionsmischung langsam auf RT ansteigen und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wird mit 50 ml Wasser, 100 ml Essigsäure und 100 ml DCM vermischt und das Produkt mit DCM extrahiert. Die DCM-Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen.

20 Die fast rein anfallenden Produkte können im Bedarfsfall säulen-chromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: Gemische aus Ether/Petrolether) weiter gereinigt werden.

Allgemeine Vorschrift der Aminosäurehydrochloride ausgehend von 25 den 2-Formylamino-acrylsäureethylestern

100 mMol der 2-Formylamino-acrylsäureethylester werden mit Pd/C (10 %)-Wasserstoff in 200 ml Eisessig bis zur vollständigen Umsetzung hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert, die 30 Essigsäure so weit wie möglich am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand in 200 ml halbkonzentrierter Salzsäure 5 h zum Rückfluß erhitzt. Man zieht die Salzsäure am Rotationsverdampfer ab, trocknet das Produkt bei 50°C im Vakuum und wäscht mehrmals mit Ether nach. Die Hydrochloride fallen als schwach gefärbte 35 Kristalle an.

Ausgehend von 18,9 g (150 mMol) Cyclooctanon erhielt man 25,0 g Cyclooctylglycin-hydrochlorid. Ausgehend von 16,5 g (150 mMol) 2-Norbornanon erhielt man 26,6 g 2-Norbornylglycin-hydrochlorid. 40 Ausgehend von 19,7 g (120 mMol) 1-Formyladamantan erhielt man 26,0 g Adamantylalanin-hydrochlorid. Ausgehend von 12,6 g (100 mMol) 1-Formyl-1-methyl-cyclohexan erhielt man 16,6 g  $\gamma$ -Methylcyclohexylalanin-hydrochlorid. Ausgehend von 16,8 g (150 mMol) 4-Methylcyclohexanon erhielt man 25,9 g (4-Methyl)-45 cyclohexylglycin-hydrochlorid.

Die Aminosäurehydrochloride wurden nach allgemein bekannten Verfahren mit Di-tert.-butyl-dicarbonat in Wasser/Dioxan in die jeweils Boc-geschützte Form überführt und anschließend aus Essigester/Hexan-Gemischen umkristallisiert oder säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: Essigester/Petrolether-Gemische) gereinigt.

5 graphisch über Kieselgel (Laufmittel: Essigester/Petrolether-Gemische) gereinigt.

**N-tert.-Butyloxycarbonyl-(D)- $\alpha$ -methyl-cyclohexylalanin**

10 3,4 g (12,2 mMol) Boc-(D)- $\alpha$ -Methyl-Phe-OH wurden in 100 ml MeOH bei 50°C in Gegenwart von 250 mg 5-%igem Rh auf Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 24 h bei 10 bar mit Wasserstoff hydriert. Man erhält nach Filtration und Abziehen des Lösungsmittels 2,8 g Boc-(D)- $\alpha$ -Methyl-Cha-OH.

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  in ppm): 12 (sehr breites Signal, COOH); 1,7-0,8 (25 H; 1,35 (s, Boc), 1,30 (s, Me))

**Darstellung von Boc-Trimethylsilylalanin**

20 Die Darstellung erfolgte sowohl in optisch aktiver Form nach B. Weidmann, Chimica 1992, 46, 312 als auch in racemischer Form aus N-(Diphenylmethylen)-glycinethylester und Trimethylsilyl-methyljodid.

25 **N-tert.Butyloxy-(D,L)-trimethylsilylalanin**

5,67 g (21,2 Mol) N-(Diphenylmethylen)-glycinethylester in 35 ml THF wurden unter Standardbedingungen mit einer LDA-THF-Lösung deprotoniert. Dazu tropfte man bei -70°C 5,0 g (23,4 mMol) Trimethylsilyl-methyljodid in 10 ml THF und ließ die Reaktionsmischung langsam auf RT ansteigen. Man erhält nach der Aufarbeitung 7,2 g N-(Diphenylmethylen)-trimethylsilyl-alaninethylester, welcher ohne weitere Reinigung mit 0,5 N HCl gespalten wurde. Das entstandene Hydrochlorid wurde mit einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zu 3,4 g Trimethylsilylalaninethylester umgesetzt und unter üblichen Bedingungen mit Di-tert.-butyldicarbonat fast quantitativ in die Boc-geschützte Verbindung überführt. Der Ethylester wurde mit verdünnter Natronlauge in Methanol hydrolysiert, das entstandene Salz mit verdünnter Salzsäure protoniert und das Produkt mit Essigester/Ether 1:1 extrahiert. Man erhält 4,0 g Boc-Trimethylsilylalanin.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  in ppm): ~12 (sehr breites Signal, COOH); 7,00 (d, 1H, NH), 1,35 (s, 9H, 3 CH<sub>3</sub>), 0,95 (d, 2H, CH<sub>2</sub>).

Boc-N-Cyclopropylglycin wurde aus N-Cyclopropylglycinethylester, Bromessigsäureethylester und Cyclopropylamin dargestellt (analog J.W. Skiles et al., J. Med. Chem. 1992, 35, 641), anschließend unter Standardbedingungen in die Boc-geschützte Form überführt, 5 dann mit MeOH/2N NaOH hydrolysiert und zuletzt mit 1N HCl ange-säuert.

Boc-Suberylglycin wurde analog der Literatur (O.P. Goel et al. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 955) synthetisiert.

10

Adamantylglycin kann auch nach Y.N. Belokon et al. Zhu. Org. Khi, 1985, 21, 1327 hergestellt werden.

Boc-(3-Ph)-Pro-OH wurde analog einer Vorschrift von J.Y.L. Chung 15 et al. (J.Y.L. Chung et al. J.Org.Chem. 1990, 55, 270) synthetisiert.

#### Darstellung von Boc-1-Tetralinylglycin

Boc-1-Tetralinylglycin wurde ausgehend von 1,2-Dihydronaphthalin 20 dargestellt. 1,2 Dihydronaphthalin wurde zunächst mit HBr in 1-Tetralylbromid überführt (analog J. Med. Chem 1994, 37, 1586). Anschließend wurde das Bromid mit Acetamidomalonsäurediethylester umgesetzt, hydrolytisch gespalten und die erhaltene  $\alpha$ -Aminosäure unter Standardbedingungen in die Boc geschützte Form überführt. 25 Eine weitere Darstellungsmöglichkeit wird von E. Reimann und D. Voss beschrieben (E. Reimann; D. Voss Arch. Pharm 1977, 310, 102).

#### Darstellung von Boc-Cycloleucin

30 Boc-Cycloleucin wurde nach Jorgensen dargestellt (E. C. Jorgensen J. Med. Chem. 1971, 14, 904).

#### Darstellung von Boc-1-(D,L)Tic-OH

Boc-1-(D,L)Tic-OH wurde nach einer Vorschrift von R. T. Shuman et 35 al. dargestellt (R.T. Shuman et al. J. Med. Chem. 1993, 36, 314).

#### Darstellung von Boc-(D,L)Dch-OH

Boc-(D,L)-Dpa-OH (1mmol) wurde in 12 ml MeOH zusammen mit katalytischen Mengen von 5 % Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> bei 5 bar hydriert. Nach Filtration und Entfernen des Solvens im Vakuum erhielt man das Produkt 40 in quantitativer Ausbeute.

#### Darstellung von 4-Isopropylcyclohexylglycin und 3,3-Dimethylcyclohexylglycin

45 Die Darstellung dieser Aminosäuren erfolgte durch Umsetzung der Ketone 4-Isopropylcyclohexylketon bzw. 3,3-Dimethylcyclohexylketon mit Isonitrilessigsäureethylester entsprechend einer Vor-

schrift von H.-J. Prätorius (H.-J. Prätorius, J. Flossdorf, M. Kula Chem. Ber. 19..., 108, 3079)

Die Darstellung von Boc-(D,L)-(3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>)Phe-OH erfolgte durch 5 Alkylierung von Benzophenoniminglycinethylester mit Trimethoxybenzylchlorid, anschließender Boc-Schutzgruppeneinführung und Esterverseifung.

Darstellung von Boc-D,L-Chea-OH

10

4,0 g Cycloheptylmethylmethansulfonat (19,39 mMol), hergestellt aus Cycloheptylmethanol und Methansulfonsäurechlorid, wurden zusammen mit 4,9 g Benzophenoniminglycinethylester (18,47 mMol), 8,9 g trockenem fein gepulvertem Kaliumcarbonat (64,65 mMol) und 15 1 g Tetrabutylammoniumbromid (3 mMol) in 50 ml trockenem Acetonitril 10 h in Inertgasatmosphäre auf Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Kaliumcarbonat abfiltriert, das Filtrat zur Trockene eingedampft, und das Rohprodukt direkt mit 20 ml 2N Salzsäure in 40 ml Ethanol 1,5 h unter Rühren bei RT hydrolysiert. Nach Ver- 20 dünnen der Reaktionslösung wurde mit Essigester im sauren Bereich Benzophenon extrahiert, anschließend im alkalischen Bereich (pH = 9) H-D,L-Chea-OEt mit DCM extrahiert, die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Ausbeute 3,7 g ≈ 95 % der Theorie.

25

Die Umsetzung zu Boc-D,L-Chea-OH erfolgte in bekannter Weise über Boc-D,L-Chea-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> und anschließende Verseifung der Esterfunktion.

Darstellung von (Tetrahydro-4-yl)glycin

30

(a) 5-(Tetrahydropyran-4-yl)-hydantoin

90 g (0,774 mol) 4-Formyltetrahydropyran wurden zu einer Lösung von 84,6 g (0,813 mol) Natriumbisulfit in 250 ml getropft. Anschließend wurde mit 500 ml Ethanol verdünnt und bei 20°C mit 300 g Ammoniumcarbonat und 100 g Kaliumcyanid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei 50°C und über Nacht bei RT gerührt.

40

Zur Aufarbeitung wurde das Ethanol im Vakuum abgezogen. Das Produkt wurde nach dem Ansäuern aus der wäßrigen Phase mit konz. Salzsäure in Form farbloser Kristalle abgeschieden. Man erhielt 141 g des Hydantoin.

45 (b) (Tetrahydropyran-4-yl)glycin

10 g (54,3 mmol) des oben hergestellten Hydantoins wurden mit 25,7 g (81,5 mmol) Bariumhydroxid in 130 ml Wasser 5 h bei Eigendruck im Autoklaven auf 165°C erhitzt. Die entstandene Suspension wurde mit Trockeneis bei 50°C neutral gestellt.

5 Nach Abkühlung auf 20°C wurde mit konz. Schwefelsäure angesäuert und der Bariumsulfat-Niederschlag abfiltriert. Die wässrige Lösung wurde mit Ammoniak neutralisiert und zum Kristallisieren stehengelassen. Man erhielt 5,3 g (Tetrahydropyran-4-yl)glycin.

10

(c) Boc-(Tetrahydropyran-4-yl)glycin

3,20 g (20,1 mMol) (Tetrahydropyran-4-yl)glycin wurden mit 4,39 g (20,1 mMol) Di-tert.-butyldicarbonat nach bekanntem

15 Verfahren Boc-geschützt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 4,8 g Boc-(Tetrahydropyran-4-yl)glycin.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ in ppm)

- 12,5 (breites Signal, 1H, COOH), 7,05 (d, 1H, NH), 3,9-3,7 (3H, CH und je 1H von 2CH<sub>2</sub>), 3,3-3,1 (2H, je 1H von 2CH<sub>2</sub>),

20 1,85 (m, 1H, CH), 1,5-1,2 (13H, 2CH<sub>2</sub> und Boc)

N-tert.-Butyloxycarbonyl-(D,L)-(tetrahydropyran-4-yl)alanin

4-Brommethyl-tetrahydropyran, welches durch Umsetzung von 4-Hydroxymethyl-tetrahydropyran (s. DE 92 42 33 430) mit PBr<sub>3</sub> hergestellt wurde und Acetamidomalonsäurediethylester, zuvor mit NaH in DMF deprotoniert, setzte man zu Acetamido-(tetrahydropyran-4-yl)-methyl-malonsäurediethylester um und hydrolysierte anschließend die Ester und die Acetylgruppe bei gleichzeitiger 30 Decarbonylierung mit 6N HCl und Eisessig bei 100°C zu (Tetrahydropyran-4-yl)-alanin-hydrochlorid.

Die Aminogruppe wurde nach literaturbekanntem Verfahren mit einer Boc-Gruppe geschützt. Das rohe Produkt wurde in Essigester aufgenommen, mit 0,5 N NaOH extrahiert, die Wasserphase mit 1N HCl angesäuert und das Produkt mit DCM extrahiert. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zog man das Lösungsmittel vollständig ab. Man erhielt sauberes N-tert.-Butyloxycarbonyl-(D,L)-(tetrahydropyran-4-yl)alanin.

40

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ in ppm): ~ 12,5 (breites Signal, 1H, COOH), 7,10 (d, 1H, NH), 3,95 (m, 1H), 3,80 (m, 2H, je 1H aus 2 CH<sub>2</sub>-Gruppen), 3,20 (m, 2H, je 1H aus 2CH<sub>2</sub>-Gruppen), 1,75 - 1,0 (16H, 3 x CH<sub>2</sub>, CH und Boc).

45

Hydroxyessigsäurederivate wurden entweder analog S. Bajusz (WO 93/18060) oder ausgehend von entsprechenden Essigsäuremethyl-ester-derivaten durch  $\alpha$ -Hydroxylierung mittels Davis Reagenz (F.A. Davis, L.C. Vishwakarma, J.M. Billmers J.Org.Chem. 1984, 5 49, 3241) dargestellt.

Die Bausteine  $H_2N-C(R^1R^2)-D'$  wurden folgendermaßen dargestellt

1. Darstellung von 3-(6-Cyano)-picolylamin

10

(a) 3-(6-Cyano)-picolylazid

15 Zu einer Lösung von 8,8 g (0,07 Mol) 3-(6-Cyano)-picolyl-alkohol und 6,9 g TEA in 200 ml DCM wurden bei RT 14,5 g (0,07 Mol) TFAA gelöst in 20 ml DCM zugetropft und anschließend 2 h nachgerührt. Nach Abdestillieren des DCM wurde der Rückstand in einem Gemisch von Toluol und 50 ml DMSO gelöst, mit 11,2 g (0,17 Mol)  $NaN_3$  und 0,7 g TBAB versetzt und über Nacht bei RT gerührt.

20

25 Das Reaktionsgemisch wurde in 300 ml Wasser gegossen und mehrmals mit Ether extrahiert. Nach Trocknen mit  $Na_2SO_4$  und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum verblieben 6,9 g gelbliche Kristalle, die ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt wurden.

(b) 3-(6-Cyano)-picolylamin

30 Die nach (a) erhaltene Verbindung wurde in 45 ml THF und 1,2 ml Wasser gelöst und unter Rühren portionsweise mit 11,2 g Triphenylphosphin versetzt. Das Reaktionsgemisch blieb über Nacht bei RT stehen.

35

Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 100 ml Ether aufgenommen, das ausgefallene Triphenyloxid abgesaugt und das Filtrat mit etherischer Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abgesaugt, mit Ether gewaschen und nacheinander mit Toluol und heißem Isopropanol digeriert.

40

Man isolierte 4,7 g Hydrochlorid, Fp.: 253 bis 256°C (Zersetzung).

2. Darstellung von 5-Aminomethyl-2-cyano-pyrimidin

45

(a) 2-Thiomethyl-5-hydroxycarbonyl-pyrimidin

1 Eq. 2-Thiomethyl-5-hydroxycarbonyl-pyrimidin wurden in Dioxan gelöst und nach Zugabe von 2 Eq. 2N LiOH über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in EtOH gelöst. Nach Zugabe einer stöchiometrischen Menge etherischer HCl wurde die Lösung nochmals zur Trockne eingeengt. Durch einmaliges azeotropes Trocknen mit Toluol wurde noch vorhandenes Wasser entfernt.

10 (b) 2-Thiomethyl-5-hydroxymethyl-pyrimidin

Die unter (2.a) erhaltene Säure wurde nach einer Vorschrift von A.I. Meyers et al. (Org. Synth. Coll. Vol. VII, 530) zum Alkohol reduziert. Ausbeute: 40 %.

15 FAB-MS ( $M^+$ ) = 156

(c) 2-Thiomethyl-5-aminomethyl-pyrimidin

Der erhaltene Alkohol wurde wie oben beschrieben in das Amin überführt und als Hydrochlorid isoliert. Ausbeute: 30 %. FAB-MS ( $M^+$ ) = 155

(d) (N-Boc)-5-Aminomethyl-2-thiomethyl-pyrimidin

25 5-Aminomethyl-2-thiomethyl-pyrimidinhydrochlorid wurde unter Standardbedingungen mit einer Boc-Gruppe geschützt (siehe M. Bodanszky, A. Bodanszky "The Practice of Peptide Synthesis", 2. Auflage, Springer Verlag Heidelberg, 1994). Ausbeute: 73 %. FAB-MS ( $M^+$ ) = 255

30 (e) N-Boc-5-Aminomethyl-2-methylsulfonyl-pyrimidin

35 1 Eq. N-Boc-5-Aminomethyl-2-thiomethyl-pyrimidin wurde in Essigsäure bei 70 bis 80°C vorgelegt. Anschließend wurden 2,5 Eq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (50 %ig) langsam zugetropft. Nach vollständigem Umsatz des Eduktes wurde das Reaktionsgemisch auf ein Drittel des Volumens eingeengt und in Wasser gegossen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und im Exsikkator über Phosphorpentoxid getrocknet.

40 Ausbeute: 37 %. FAB-MS ( $M^+$ ) = 283

(f) N-Boc-5-Aminomethyl-2-cyano-pyrimidin

45 1 Eq. N-Boc-5-Aminomethyl-2-methylsulfonyl-pyrimidin wurde in DMF gelöst in einer Rückflußapparatur vorgelegt. Nach Zugabe von 2 Eq. KCN und katalytischen Mengen 18-Krone-6 wurde das Reaktionsgemisch 4 h bei 60°C ge-

5 röhrt. Anschließend wurde die Suspension eingeengt und in 200 ml Wasser gegossen. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und in Essigester gelöst. Die Lösung wurde mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und einrotiert. N-Boc-5-Aminomethyl-2-cyano-pyrimidin wurde als Rohprodukt ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt. Ausbeute: 46 %.

10 (g) 5-Aminomethyl-2-cyano-pyrimidinhydrochlorid

15 1 Eq. N-Boc-5-Aminomethyl-2-cyano-pyrimidin wurde in Dioxan bei RT vorgelegt und nach Zugabe von Dioxan/HCl (5M) 3 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Eduktes (DC Kontrolle: Laufmittel A) wurde die Reaktionsmischung eingeengt und in Ether gegossen. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, nochmals in MeOH gelöst und in Ether gegossen. Nach Absaugen und Trocknen des Produktes im Hochvakuum verblieben 89 % der theoretischen Ausbeute 5-Aminomethyl-2-cyano-pyrimidinhydrochlorid.

20 FAB-MS ( $M^+$ ) = 134

3. Darstellung von 4-Aminomethyl-3-methoxy-benzonitril

25 (a) 3-Nitro-4-methyl-benzonitril

30 Zu 1 l rauchender Salpetersäure wurden bei -10°C innerhalb 90 min 399g (2,56 Mol) p-Tolunitril gegeben. 1h nach Zugabe wurde das Gemisch auf 2,5 L Eis/H<sub>2</sub>O gegossen, wobei ein Feststoff ausfiel, der über eine Filternutsche abgetrennt und mit Wasser pH-neutral gewaschen wurde. Die Ausbeute des Produktes betrug 363g (88%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; δ in ppm): 8,3 (d, 1H); 7,8 (dd, 1H); 7,5 (dd, 1H); 2,7 (s, 3H)

35 (b) 3-Amino-4-methyl-benzonitril:

40 120 g 3-Nitro-4-methyl-benzonitril wurden in 1,2 L EtOH suspendiert und in Gegenwart von 7g Pd/C (10%) mit 50 L Wasserstoff bei RT hydriert. Nach Abtrennung des Katalysators über Celite wurde das Lösungsmittel abgezogen und man erhielt 95g sauberes Produkt (97%). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; δ in ppm): 7,1 (dd, 1H); 6,90 (d, 1H); 6,85 (dd, 1H); 5,35 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 2,15 (s, 3H)

45 (c) 3-Hydroxy-4-methyl-benzonitril:

50 Zu 85 g (0,72 Mol) 3-Amino-4-methyl-benzonitril in 1,8 l 6N HCl wurde bei 0-5°C innerhalb 30 min eine Lösung aus 49,2 g (0,72 Mol) NaNO<sub>2</sub> in 217 ml Wasser getropft. Man rührte anschließend weitere 30 min bei 0-5°C und dann noch 1 h bei Siedetemperatur. Nach Erkalten der Lösung konnte das Produkt

mit Essigester und daraus in Form des Phenolats, mit eiskal-  
ter 5N NaOH extrahiert werden. Die Wasserphase wurde dann mit  
6N HCl auf pH 3 angesäuert und das Produkt mit Essigester ex-  
trahiert. Man erhielt 41 g (43%) des Phenols.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d $^6$ ;  
5  $\delta$  in ppm): 10,3 (s, OH); 7,25 (dd, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,1  
(dd, 1H); 2,20 (s, 3H)

(d) 3-Methoxy-4-methyl-benzonitril:

10 15 g (0,11 Mol) 3-Hydroxy-4-methyl-benzonitril, gelöst in  
30 ml DMF, wurden zu einer Suspension aus 0,11 Mol NaH und  
30 ml DMF getropft und so lange gerührt, bis keine H<sub>2</sub>-Ent-  
wicklung mehr zu beobachten war. Dann tropfte man 10,6 ml  
(0,17 Mol) Methyljodid zu und rührte 1h bei RT. Die Lösung  
wurde auf Eiswasser gegossen und das Produkt mit Ether/Essig-  
ester 7:1 extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels begann  
15 das Produkt langsam zu kristallisieren. Man erhielt 14,8 g  
(89 %) des Produktes.  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  in ppm): 7,2 (m, 2H);  
7,02 (s, 1H); 3,85 (s, 3H); 2,25 (s, 3H)

20 (e) 4-Brommethyl-3-methoxy-benzonitril:

15 20 25 30 35 40 45 14,7 g (0,1 Mol) 3-Methoxy-4-methyl-benzonitril wurde in  
210 ml 1,2-Dichlorethan gelöst, portionsweise innerhalb 1h  
mit 19,1 g (0,11 Mol) NBS in Gegenwart katalytischer Mengen  
AIBN bei 82°C bromiert und nach beendeter Zugabe weitere  
30 min bei 82°C gerührt. Nach Zugabe von n-Heptan wurde aus-  
gefallenes Succinimid abgetrennt und das Lösungsmittel abge-  
zogen. Das Produkt enthielt neben kleinen Mengen Edukt noch  
Spuren des entsprechenden Benzalbromids.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d $^6$ ;  $\delta$   
in ppm): 7,60 (dd, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,40 (dd, 1H); 4,68 (s,  
2H); 3,96 (s, 3H)

(f) 4-Phthalimidomethyl-3-methoxy-benzonitril:

20 25 30 35 40 45 24,4 g (108 Mol) 4-Brommethyl-3-methoxy-benzonitril, gelöst  
in 125 ml DMF und 20,0 g Kaliumphthalimid wurden 24 h bei RT  
und dann noch 1 h bei 50°C gerührt. Das Gemisch wurde auf  
Wasser gegossen, wobei das Produkt als Feststoff ausfiel. Man  
erhielt 21,5 g (68%) des Produktes.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d $^6$ ;  $\delta$  in  
ppm): 7,9 (m, 4H); 7,5 (d, 1H); 7,35-7,25 (m, 2H; 7,78 (s,  
2H); 3,92 (s, 3H)

(g) 4-Aminomethyl-3-methoxy-benzonitril:

Zu 21,2 g (73 mMol) 4-Phthalimidomethyl-3-methoxy-benzoni-  
tril, gelöst in 290 ml THF, wurden 10,6 ml Hydrazinhydrat ge-  
geben und 20 h bei RT gerührt. Dann tropfte man 180 ml 2N HCl  
zu und zog das Lösungsmittel nach 1,5 h vollständig ab. Der  
Rückstand wurde in MTBE aufgenommen, mit 1N HCl extrahiert,  
mit 2N NaOH auf pH 9-10 eingestellt und mit DCM extrahiert.

Man erhielt 8,0 g (68 %) des Produktes.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d $^6$  ;  $\delta$  in ppm): 7,55 (dd, 1H); 7,40 (dd, 1H); 7,37 (d, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,70 (s, 2H); 2,5-1,6 (NH $_2$ ).

5 4. Darstellung von 4-Aminomethyl-3-ethoxy-benzonitril:

(a) 3-Ethoxy-4-methyl-benzonitril

10 10 g (75 mMol) 4-Methyl-3-hydroxy-benzonitril wurden mit 1 Eq. NaH in 100 ml DMF deprotoniert und anschließend mit 112 mMol Jodethan am Sauerstoff ethyliert. Man erhielt 8,8 g Produkt.

15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d $^6$ ,  $\delta$  in ppm): 7,4 - 7,25 (3H), 4,10 (q, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,35 (t, 3H)

(b) 4-Brommethyl-3-ethoxy-benzonitril

20 Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 3.(e) mit NBS.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d $^6$ ,  $\delta$  in ppm): 7,59 (1H), 7,50 (1H), 7,40 (1H), 4,65 (s, 2H), 4,20 (q, 2H), 1,35 (t, 3H)

(c) 4-Aminomethyl-3-ethoxy-benzonitril-hydrochlorid

25 Die Synthese erfolgte über die Stufe des entsprechenden Phthalimids analog Beispiel 3.(f) und zum Produkt Hydrochlorid durch Spaltung mit Hydrazin und Behandlung mit HCl analog Beispiel 3.(g). Ausgehend von 10 g des Edukts (a) erhielt man 5,1 g des Produkts.

30  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d $^6$ ,  $\delta$  in ppm): 8,5 (breites Signal, NH $_3^+$ ), 7,65 - 7,45 (3H), 4,18 (q, 2H), 4,05 (s, 2H), 1,38 (t, 3H).

5. Darstellung von 4-Aminomethyl-3-benzyloxy-benzonitril:

35 (a) 3-Benzylbenzyl-4-hydroxymethyl-benzonitril

40 33,1 g 4-Formyl-3-hydroxy-benzonitril (Liebigs Ann. Chem. 1982, 1836) wurden mit je einem Eq. Benzylbromid und K $_2\text{CO}_3$  O-benzyliert und nach der Aufarbeitung mit NaBH $_4$  in 100 ml MeOH/THF 2:3 bei -10°C bis 0°C zum Alkohol reduziert. Man erhielt 22,4 g. Das Produkt ließ sich aus DCM/Petrolether kristallisieren.

45  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ,  $\delta$  in ppm): 7,48 (1H), 7,40 - 7,3 (5H), 7,20 (1H), 7,08 (1H), 5,05 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 2,85 (1H, OH)

## (b) 3-Benzylxy-4-brommethyl-benzonitril:

4,3 g (18 mMol) des Alkohols (a) wurden in 40 ml THF mit 7,9 g (24 mMol) CBr<sub>4</sub> und 6,3 g (24 mMol) PPh<sub>3</sub>, welches in 5 30 min portionsweise zugegeben wurde, substituiert. Die Reaktionsmischung wurde 20 h bei RT gerührt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: t-Buty-methylether/Petrolether 2:1). Man erhielt 4,6 g. 10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sup>6</sup>, δ in ppm): 7,70 - 7,25 (8H), 5,30 (s, 2H), 4,70 (s, 2H)

## (c) 4-Aminomethyl-3-benzylxy-benzonitril

15 Die Synthese erfolgte über die Stufe des entsprechenden Phthalimids analog Beispiel 3.(f). Die Spaltung mit Hydrazin wurde analog Beispiel 3.(g) durchgeführt. Aus dem zunächst entstandenen Hydrochlorid wurde bei pH 9-10 das freie Amin generiert und aus der wässrigen Lösung mit Ether extrahiert.

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sup>6</sup>, δ in ppm): 7,65 - 7,25 (8H), 5,20 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), ca. 3,0 (breites Signal, NH<sub>2</sub>)

## 6. Darstellung von 4-Aminomethyl-3-jod-benzonitril:

## 25 (a) 3-Jod-4-methyl-benzonitril

25,3 g (0,15 Mol) 3-Amino-4-methyl-benzonitril-hydrochlorid (Beispiel 3.(b)) wurden in einer Sandmeyer-Reaktion zu 22,1 g Produkt umgesetzt.

30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sup>6</sup>, δ in ppm): 8,30 (1H), 7,78 (1H), 7,50 (1H), 2,45 (3H)

## (b) 4-Brommethyl-3-jod-benzonitril

35 Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 3.(e) mit NBS. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sup>6</sup>, δ in ppm): 8,38 (1H), 7,89 (1H), 7,77 (1H), 4,78 (2H)

## (c) 4-Aminomethyl-3-jod-benzonitril-hydrochlorid

40 12,1 g (37,6 mMol) 4-Brommethyl-3-jod-benzonitril in 200 ml MeOH/THF 1:1 wurde zu 200 ml konz. Ammoniaklösung/MeOH (mit NH<sub>3</sub> gesättigt) 1:1 langsam hinzutropft, wobei gleichzeitig in die Reaktionsmischung NH<sub>3</sub> eingegast 45 wurde. Die Temperatur wurde bei 50°C gehalten. Nach 4 h wurde das Lösungsmittel abgezogen, das Produkt in DCM aufgenommen, getrocknet und mit etherischer HCl ausge-

fällt. Man erhielt 8,6 g 4-Aminomethyl-3-jod-benzonitril-hydrochlorid.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}^6$ ,  $\delta$  in ppm): 8,8 (breites Signal,  $\text{NH}_3^+$ ), 8,43 (1H), 7,98 (1H), 7,70 (1H), 4,13 (2H)

5

7. Darstellung von 4-Aminomethyl-2-methoxy-benzonitril:

(a) 2-Methoxy-4-methyl-benzonitril

10

10,7 g (78,6 mMol) 4-Methyisalicylaldehyd (J.C.S. Perkin I 1980, 1862) wurden mit 5,8 ml MeI in Gegenwart von 13 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in 40 ml DMF bei RT methyliert. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen und das Produkt (11,5 g) mit Ether extrahiert. Die Umsetzung des Aldehyds zum Nitril erfolgte analog der Vorschrift Synthesis 1978, 11.

15

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}^6$ ,  $\delta$  in ppm): 7,60 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)

20

(b) 4-Brommethyl-2-methoxy-benzonitril

25

4,6 g (31,3 mMol) 4-Methyl-2-methoxy-benzonitril wurden mit 34,7 mMol N-Bromsuccinimid in Gegenwart katalytischer Mengen Azo-bis-isobutyronitril in 60 ml 1,2-Dichlorethan unter Rückfluß bromiert. Man erhielt 2,5 g des Produkts.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}^6$ ,  $\delta$  in ppm): 7,75 (d, 1H), 7,35 (s, breit, 1H), 7,15 (d, breit, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,95 (s, 3H)

30

(c) 4-Aminomethyl-2-methoxy-benzonitril

35

2,5 g des Bromids (b) wurden in 10 ml MeOH vorgelegt und während der tropfenweisen Zugabe von 38 ml konz. Ammoniak/MeOH 1:1 mit  $\text{NH}_3$  begast. Nach 2 h wurde das Lösungsmittel abgezogen, das Produkt in DCM aufgenommen mit Wasser gewaschen und die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Produkt wurde als Hydrochlorid mit etherischer HCl ausgefällt.

40

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}^6$ ,  $\delta$  in ppm): 8,6 (breites Signal,  $\text{NH}_3^+$ ), 7,79 (1H), 7,55 (1H), 7,20 (1H), 4,10 (s, 2H), 3,93 (s, 3H)

8. Darstellung von 4-Aminomethyl-2-benzyloxy-benzonitril:

(a) 2-Benzylxy-4-hydroxymethyl-benzonitril

45

Zu 5,5 g (37,4 mMol) 2-Methoxy-4-methyl-benzonitril (Beispiel 7(a) in 100 ml DCM, tropfte man bei 0°C 41 ml (41 mMol) einer 1 molaren BBr<sub>3</sub>-Lösung in DCM, rührte 1 h bei 0°C und weitere 2 Tage bei RT nach. Das Gemisch wurde auf 10 %ige Ammoniaklösung gegossen und das 5 2-Hydroxy-4-methyl-benzonitril mit DCM extrahiert. Die Formylgruppe wurde aus der Methylgruppe nach der Vorschift Liebigs Ann. Chem. 1982, 1836 generiert und analog Beispiel 5.(a) das 4-Formyl-2-hydroxy-benzonitril zu 10 2,1 g 2-Benzylxy-4-hydroxymethyl-benzonitril umgesetzt.

(b) 4-Aminomethyl-2-benzylxy-benzonitril

2,1 g (8,8 mMol) des Benzylalkohols (a) wurden analog 15 Beispiel 5.(b) mit CBr<sub>4</sub> und PPh<sub>3</sub> zu 2,2 g 2-Benzyl-oxo-4-brommethyl-benzonitril umgesetzt. Die Synthese des Benzylamins erfolgte analog den Beispielen 3.(f) und 3.(g) über die Stufe des Phthalimids zum 4-Amino-20 methyl-2-benzylxy-benzonitril.

20

9. Darstellung von 4-Aminomethyl-2-chlor-benzonitril:

11,75 g (77,2 mMol) 4-Methyl-2-nitroanilin wurden in einer Sandmeyer-Reaktion nach allgemein bekanntem Verfahren diazotiert und mit NaCN und CuSO<sub>4</sub> zu 9,6 g rohem 4-Methyl-2-nitro-25 benzonitril substituiert.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sup>6</sup>, δ in ppm): 8,25 (1H), 8,05 (1H), 7,80 (1H), 2,50 (3H)

30

Die Nitrogruppe wurde analog Beispiel 3.(b) hydriert und das entstandene 2-Amino-4-methyl-benzonitril durch eine nochmaliige Sandmeyer-Reaktion zu 2-Chlor-4-methyl-benzonitril substituiert. Die nachfolgenden Reaktionen zum 4-Brom-25 methyl-2-chlor-benzonitril, 2-Chlor-4-phthalimidomethyl-benzonitril und zuletzt zum 4-Aminomethyl-2-chlor-benzonitril erfolgten analog den Beispielen 3.(e), 3.(f) und 3.(g).

35

10. Darstellung von 6-Carboxamido-3-picolyamin-dihydrochlorid:

40

67 g (0,46 Mol) 5-cyano-pyridin-2-carbonsäureamid (Chem. Ber. 1984, 117, 1259) wurden in 1 l wässrigem Methanol (1/1) und 84,7 ml (1,9 Äquiv.) konz. HCl suspendiert, mit 21,4 g 10 %iger Pd/C versetzt und 5 h in einer "Schüttelente" bei Raumtemperatur hydriert (Aufnahme: 23,2 l H<sub>2</sub>, Theorie: 45 22,3 l). Während die Hydrierung löst sich das Produkt (Umschlag des Katalysators von grau nach schwarz). Im DC

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1, NH<sub>3</sub>-gesättigt) waren nur noch Säuren des Ausgangsmaterials nachweisbar.

5 Nach Absaugen des Katalysators und Waschen mit Wasser wird das Filtrat im Vak. zuletzt unter Zusatz von Toluol u. Ethanol abdestilliert.

10 Der feuchte Rückstand wurde in ca. 400 ml MeOH kurzfristig zum Rückfluß erhitzt, nach Abkühlen und ca. 30 minütigem Nachrühren im Einsbad abgesaugt und mit Me-t-butylether nachgewaschen.

15 Man isoliert 78 g (76,5 %) Dihydrochlorid, weiße Kristalle, Fp > 260°C.

15 Beispiel 1  
3-Phenyl-(D)-lactyl-prolin-(p-amidino)-benzylamid-acetat:

20 (a) 3-Phenyl-(D)-lactyl-prolin-(p-cyano)-benzylamid:

20 5,5 g (20,4 mMol) O-Tetrahydropyranyl-3-phenyl-(D)-milchsäure (WO 93/18060) wurden in 30 ml DMF gelöst und nacheinander mit 5,4 g (20,4 mMol), N-(p-Cyanobenzyl)prolinamid, 3,3 g (20,4 mMol) N-Hydroxy-benzotriazol, 3,0 g DIPEA und 4,33 g (20,6 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Man ließ 48 h bei RT nachrühren. Nach Absaugen des ausgefallenen Harnstoffs wurde das Lösungsmittel im Vakuum weitgehend entfernt, der Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Nach Waschen mit Wasser, NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde der Essigester abdestilliert, der verbleibende ölige Rückstand in Methanol gelöst und mit p-Toluolsulfonsäure auf pH 2 eingestellt. Diese Lösung blieb 6 h bei RT stehen. Danach wurde das Methanol abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser, 5 %iger Zitronensäure und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Der nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Methylchlorid/Aceton/Methanol, 45/5/2). Man erhielt 2,5 g weiße Kristalle, die nach Kristallisation aus einem Ether-He-  
30 xan-Gemisch bei 108°C - 110°C schmolzen.

35 (b) 3-Phenyl-(D)-lactyl-prolin-(p-amidino)-benzylamid-acetat:

40 45 2,0 g der vorstehenden Verbindung und 3 ml Triethylamin wurden in 30 ml Pyridin gelöst, bei 0°C mit H<sub>2</sub>S gesättigt und über Nacht bei RT stehen gelassen. Gemäß DC-Kontrolle (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9/1) war die Umsetzung zum Thioamid vollständig.

Zur Isolierung wurde das Pyridin im Vakuum weitgehend abdestilliert, der Rückstand in 250 ml Essigester aufgenommen und mit Kochsalz-, 5 %iger Zitronensäure- und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man 2,3 g amorphes Thioamid.

Das Thioamid wurde in 40 ml Aceton gelöst und bei RT nach Zusatz von 4 ml Methyljodid 6 h stehen gelassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der amorphe Rückstand mit trockenem Ether ausgeröhrt und anschließend getrocknet. Das S-Methyl-thioimidsäuremethylester-hydrojodid wurde in 50 ml Ethanol gelöst, mit 15 ml 10 %iger Ammoniumacetatlösung versetzt und 3 h auf 60°C erwärmt. Zur Isolierung wurde das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und anschließend das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> abdestilliert. Durch Digerieren mit einem Essigester-Diethylether-Gemisch wurden die darin löslichen Verunreinigungen abgetrennt. Das verbleibende Jodid-Acetat-Mischsalz wurde in Aceton/Wasser (3/2) gelöst und mittels eines IRA-Acetat-Ionenaustrauschers in das reine Acetat überführt und anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Methylchlorid/Methanol/50 %ige Essigsäure 40/10/1,5). Die einheitlichen Fraktionen wurden nach Entfernen des Eluenten gefriergetrocknet. Es verblieben 1,1 g weißes Pulver, Fp: 185°C - 187°C, FAB-MS: 394 (M<sup>+</sup>).

#### Beispiel 2

(D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

(a) (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(6-cyano)-3-picolylamid:

Zu einer Lösung von 4,4 g (13 mMol) O-Tetrahydropyran-yl-(D)-2-cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin (WO 93/18060) und 1,6 g N-Methylmorpholin in 25 ml DMF tropfe man bei -15°C 2,25 g Chlorameisensäureisobutylester. Nach 10 min wurden eine Lösung von 2,2 g (13 mMol) 2-Cyano-5-(aminomethyl)pyridin-hydrochlorid (WO 95/35309) in 20 ml DMF und 70 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 3,5 g Triethylamin zugetropft und das Reaktionsgemisch anschließend 1 h nachgerührt, wobei die Temperatur von -15°C auf 0°C anstieg.

Nach Zugabe von 150 ml Wasser wurde mehrmals mit Essigester extrahiert, die Essigesterphase mit Wasser, 5 %iger NaHCO<sub>3</sub>- und 5 %iger Zitronensäurelösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und der Essigester abdestilliert. Der verbleibende

ölige Rückstand wurde in Methanol gelöst, mit p-Toluolsulfonsäure auf pH 2 eingestellt und 6 h bei RT stehen gelassen.

5 Nach Abdestillieren des Methanols wurde der Rückstand in Essigester ausgenommen, mit Wasser, 5 %iger Zitronensäure und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Methylchlorid/Aceton/Methanol 45/5/2). Man isolierte 3,0 g (62 % d. Th.)  
10 weißes, amorphes Pulver; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 371 .

(b) (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid-acetat:  
15 Die Verbindung wurde analog Beispiel 1 aus 2,55 g (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(6-cyano)-3-picolylamid-acetat hergestellt. Man isolierte 0,99 g (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetat-prolin-(6-amidino-3-picolyl)-amid-Hydroacetat als weißes, amorphes Pulver;  
20 FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 388

Beispiel 3  
(D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(p-amidino)-benzylamid-acetat:  
25 (a) (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(p-cyano)-benzylamid:

4,9 g (20,4 mMol) (D)-2-Cyclohexyl-2-tetrahydropyranloxy-essigsäure (WO 93/18060) wurden in 30 ml DMF gelöst und nacheinander mit 5,4 g (20,4 mMol), N-(p-Cyanobenzyl)-prolinamid, 3,3 g (20,4 mMol) N-Hydroxy-benzotriazol, 3,0 g DIPEA und 4,33 g (20,6 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Man ließ 48 h bei RT nachröhren. Nach Absaugen des ausgefallenen Harnstoffs wurde das Lösungsmittel im Vakuum weitgehend entfernt, der Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Nach Waschen mit Wasser, NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde der Essigester abdestilliert, der verbliebene ölige Rückstand in Methanol gelöst und mit p-Toluolsulfonsäure auf pH 2 eingestellt. Diese Lösung blieb 6 h bei RT stehen. Danach wurde das Methanol abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser, 5 %iger Zitronensäure und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Der nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Methylchlorid/Aceton/Methanol, 45/5/2). Man erhielt 2,5 g  
40  
45

weißes, amorphes Pulver;  
FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 370 .

5 (b) (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(p-amidino)-benzylamid-acetat:

Die Amidinbildung erfolgte analog Beispiel 1b. Nach der Gefriertrocknung wurde das Acetat in Form weißer Kristalle erhalten. F<sub>p</sub>: 216 bis 218°C; FAB-MS(M+H<sup>+</sup>): 387.

10

Beispiel 4

(D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid-acetat:

15 Analog Beispiel 3 wurde durch Umsetzung von (D)-2-Cyclohexyl-2-tetrahydropyranloxy-essigsäure mit N-(4-Cyano-2-methoxybenzyl)-prolinamid (WO 95/35309) als weißes, amorphes Pulver erhalten; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 417.

20 Beispiel 5

(D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-azetidin-2-carbonsäure-(4-amidino)-benzylamid:

(a) (D)-2-Cyclohexyl-2-tetrahydropyranloxyacetyl-

25 azetidin-2-carbonsäuremethylester:

Zu einer Lösung von 3,92 g (16,2 mMol) (D)-2-Cyclohexyl-2-tetrahydropyranloxy-essigsäure und 2,26 ml (16,2 mMol) Triethylamin in 25 ml Toluol und 5 ml DMF tropfte man unter Eiskühlung 2,0 ml (16,2 mMol) Pivaloylchlorid, ließ 30 min nachröhren und tropfte anschließend eine Mischung von 2,5 g (16,2 mMol) Azetidin-2-carbonsäuremethylester-hydrochlorid und 2,26 ml (16 mMol) Triethylamin in 25 ml DMF zu. Man ließ über Nacht nachröhren, wobei die Temperatur auf RT anstieg,

30 verdünnte mit Wasser und extrahierte mehrmals mit Toluol. Nach Waschen der vereinigten Toluolphasen mit 5 %iger KHSO<sub>4</sub>-, 10 %iger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>- und Kochsalzlösung wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das verbleibende leicht gebliche Öl ohne weitere Reinigung verseift.

35

(b) (D)-2-Cyclohexyl-2-tetrahydropyranloxyacetyl-azetidin-2-carbonsäure:

Der Methylester (Stufe a) wurde in 50 ml THF gelöst, mit einer Lösung von 5 g LiOH in 50 ml Wasser versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach Abdestillieren des THF wurde die wässrige Phase mit KHSO<sub>4</sub>-Lösung angesäuert und mehrmals mit

Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und anschließend zur Trockene eingeengt. Man isolierte 4,1 g (78 % d. Th.) weiße Kristalle; FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 326.

5

(c) (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-azetidin-2-carbonsäure-(p-cyano)-benzylamid:

zu einer Suspension von 2,1 g (12,5 mMol) p-Cyano-benzylamin-hydrochlorid und 4,1 g (12,5 mMol) der in Stufe (b) isolierten Carbonsäure in 70 ml  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  tropfte man bei  $-5^\circ\text{C}$  8,12 g Diisopropylethylamin und anschließend 11 ml (15 mMol) Propan-phosphonsäureanhydrid (50 %ige Lösung in Essigester). Es wurde 2 h nachgerührt, wobei man die Temperatur auf  $20^\circ\text{C}$  ansteigen ließ. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 %iger  $\text{NaHCO}_3$ - und 5 %iger Zitronensäurelösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zur Trockene eingeengt.

Der verbleibende ölige Rückstand wurde in Methanol gelöst, mit p-Toluolsulfonsäure auf pH 2 eingestellt und 6 h bei RT stehen gelassen. Danach wurde das Methanol abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser, 5 %iger Zitronensäure- und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Die nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Methylenechlorid/Aceton/Methanol 45/5/2). Man isolierte 3,7 g (82 %) weißes, amorphes Pulver; FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 357.

(d) (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-azetidin-2-carbonsäure-(p-amidino)-benzylamid-acetat:

Die Amidinbildung erfolgte analog Beispiel 1b. Nach der Gefrieretrocknung wurde das Acetat als weißes amorphes Pulver erhalten; FAB-MS: ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 374.

35

Beispiel 6

(D,L)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)-2-hydroxyacetyl-prolin-(6-amidino)-3-picollylamid:

40 (a) (1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)glycolsäure-methylester:

4,12 g (20 mMol) (1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)glycolsäure (Chem. Ber. 117, 332-325 (1984)) wurden in 30 ml trockenem Methanol gelöst, mit 4 Tropfen konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  versetzt und 3 h am Rückfluß erhitzt. Das Methanol wurde bei RT im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser neutralgewaschen. Nach Trocknen über

Na<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Methyl-ester als farbloses Öl in quantitativer Ausbeute erhalten.

5 (b) O-Tetrahydropyranyl-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)glycol-säure:

10 Der vorstehende Methylester wurde in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und unter Röhren 2 ml (22 mMol) Dihydropyran und 0,3 ml 10 %ige Salzsäurelösung in Essigester zugetropft. Nach Stehen über Nacht wurde mit Methylenechlorid verdünnt, mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser neutralgewaschen und das Lösungsmittel bei RT abdestilliert.

15 Der Rückstand wurde in 40 ml Methanol gelöst, mit 20 ml 1 N LiOH-Lösung versetzt, über Nacht bei RT stehen gelassen und anschließend das Methanol bei RT weitgehend abdestilliert. Die leicht trübe Lösung wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, unter Kühlung mit 1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung auf pH 3 eingestellt und mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Extrakte 20 wurden mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und bei RT abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde direkt mit der Folgestufe umgesetzt.

25 (c) N-(6-Cyano-3-picolyl)-prolinamid:

25 Zu einer Lösung von 32,5 g (0,15 Mol) Boc-Pro-OH in 500 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gab man 25,3 g (0,15 Mol) 2-Cyano-5-(aminomethyl)-pyridin-hydrochlorid (WO 95/35309). Durch Zugabe von 97 g (0,75 Mol) Diisopropylethylamin bei -5°C erhielt man eine 30 klare Lösung, in die man 150 ml einer 50 %igen Propanphosphonsäureanhydrid-Lösung in Essigester tropfte. Es wurde 2 h nachgerührt, wobei die Temperatur auf 20°C anstieg. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 %iger NaHCO<sub>3</sub>- und 35 5 %iger Zitronensäurelösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockene eingeengt. Es verblieben 40 g (81 %) farbloses Öl.

40 36 g (0,11 Mol) wurden in 400 ml Isopropanol gelöst und bei RT mit einer Lösung von 20 g HCl in 150 ml Isopropanol versetzt. Die Lösung wurde 5 h auf 50°C erwärmt, wobei sich ein weißer Niederschlag abschied, der nach Erkalten abgesaugt und mit kaltem Isopropanol zuletzt mit Diisopropylether säurefrei gewaschen wurde. Man isolierte 19,8 g Hydrochlorid, Fp 226 bis 228°C (Zers.); DC: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/50 %ige Essigsäure, 45 85/15/2.

(d) Die Verbindungen der Stufe b und c wurde analog Beispiel 3a gekuppelt und nach Vorschrift 1b in das Amidin überführt. Das Acetat wurde als weißes, amorphes Pulver erhalten; FAB-MS ( $M+H^+$ ): 436.

5

Beispiel 7

(D,L)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)-2-hydroxyacetyl-prolin-(4-amidino)-benzylamid:

10 Die Verbindung wurde analog Beispiel 6 durch Kupplung von O-Tetrahydropyranyl-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)prolin-amid-hydrochlorid (WO 95/35309), nachfolgender Schutzgruppenabspaltung und Umsetzung zum Amidin erhalten. Das Acetat lag nach Gefrier-trocknung als weißes, amorphes Pulver vor; FAB-MS ( $M+H^+$ ): 435.

15

Beispiel 8

(D)-2-Cyclohexyl-2-acetoxyacetyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

20 (a) (D)-2-Cyclohexyl-2-acetoxyacetyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

3,7 g (10 mMol) (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(6-cyano)-3-picolylamid (Herstellung siehe Beispiel 1a), 1,5 g

25 (15 mMol) Triethylamin und 30 mg DMAP wurden in 30 ml  $CH_2Cl_2$  gelöst und unter Kühlung mit 1,1 g (11 mMol) Acetanhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT stehen gelassen, anschließend mit Wasser, 5 %iger Zitronensäure- und 5 %iger  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und 30 zur Trockene eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde ohne weitere Reinigung für die Folgereaktion eingesetzt; FAB-MS ( $M+H^+$ ): 413.

(b) Amidinbildung

35

Die Amidinbildung erfolgte analog Beispiel 1b. Das Acetat wurde nach der Gefriertrocknung in Form eines weißen amorphen Pulvers isoliert; FAB-MS ( $M+H^+$ ): 430.

40 Beispiel 9

(D)-2-Cyclohexyl-2-acetoxyacetyl-prolin-(4-amidino)-benzylamid:

Die Verbindung wurde analog Beispiel 8 durch Umsetzung von

(D)-2-Cyclohexyl-2-acetoxyacetyl-prolin-(6-cyano)-3-picolylamid

45 (Stufe 8a) mit N-(4-Cyanobenzyl)-prolin-amid-hydrochlorid

(O.Z. WO 95/ 35309) und nachfolgender Amidierung als weißes, amorphes Acetat isoliert; FAB-MS ( $M+H^+$ ): 429.

Beispiel 10

5 (D)-2-Cyclohexyl-2-hexanoyloxyacetyl-prolin-(4-amidino)-benzyl-amid:

Die Verbindung wurde analog Beispiel 8 durch Umsetzung von (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(p-cyano)-benzylamid mit 10 Hexansäurechlorid und nachfolgender Amidierung erhalten. Acetat: weißes, amorphes Pulver; FAB-MS ( $M+H^+$ ): 468.

Beispiel 11

15 O-Hydroxycarbonylmethyl-(D)-2-cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

(a) O-t-Butoxycarbonylmethyl-(D)-2-cyclohexyl-2-hydroxy-essigsäure-methylester:

20 Zu einer mineralölfreien Suspension von 480 mg NaH (55 %ige Dispersion in Mineralöl, 10 mMol) in 20 ml DMF gab man unter Rühren 1,7 g (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyessigsäure-methylester (WO 93/18060). Nachdem die Gasentwicklung beendet war, wurde eine Lösung von 1,95 g (10 mMol) Bromessigsäure-t-butylester 25 in 2 ml DMF zugetropft und über Nacht nachgerührt.

Das Reaktionsprodukt wurde auf Wasser gegossen, mehrmals mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherextrakte mit Wasser gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und der Ether abdestilliert.

30 Der verbliebene Ölrückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Ether/n-Hexan, 1/1) Ausbeute: 80 %

(b) O-t-Butoxycarbonylmethyl-(D)-2-cyclohexyl-2-hydroxy-essigsäure:

35 Die Verseifung des Esters mit 1N LiOH erfolgte analog 6 b. Die Rohsäure wurde direkt in die nachfolgende Kupplung eingesetzt.

40 (c) O-t-Butoxycarbonylmethyl-(D)-2-cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(6-cyano)-3-picolylamid:

45 Analog Beispiel 2a wurde die vorstehende Säure mit N-(6-Cyano-3-picoly)-prolinamid-hydrochlorid (Stufe 6c) gekuppelt. Weißes, amorphes Pulver; FAB-MS ( $M+H^+$ ): 485.

(d) O-t-Butoxycarbonylmethyl-(D)-2-cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(6-amidino)-3-picollylamid-acetat:

5 Die Überführung in das Amidin erfolgte analog 1b. Weißes, amorphes Pulver; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 502.

(e) O-Hydroxycarbonylmethyl-(D)-2-cyclohexyl-2-hydroxacetyl-prolin-(6-amidino)-3-picollylamid:

10 Der vorstehende t-Butylester wurde in Trifluoressigsäure gelöst und bei RT über Nacht stehen gelassen. Die Trifluoressigsäure wurde im Vakuum bei 20°C zuletzt unter Zusatz von Toluol abdestilliert, der Rückstand mit Ether behandelt, wobei sich ein weißes Kristallpulver bildete. Dieses wurde mittels Chromatographie an Kieselgel mit einem Methanol/konz. NH<sub>3</sub>-Eluenten (50/2) in das freie Betain überführt, das nach Abziehen des Eluenten gefriergetrocknet wurde. Weißes, amorphes Pulver; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 446.

20 Beispiel 12

3-Cyclohexyl-(D)-lactyl-prolin-(6-amidino)-3-picollylamid:

Die Verbindung wurde durch Umsetzung von O-Tetrahydropyran-3-cyclohexyl-(D)-milchsäure (WO 93/18060) mit 25 N-(6-Cyano-3-picollyl)-prolinamid (Beispiel 6c) analog Beispiel 3a und nachfolgender Amidinbildung analog 1b erhalten. Weißes, amorphes Pulver; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 402.

Beispiel 13

30 3-Cyclohexyl-(D)-lactyl-prolin-(4-amidino)-benzylamid-acetat:

(a) 3-Cyclohexyl-(D)-lactyl-prolin-(4-cyano)-benzylamid:

Zu einer Lösung von 3,3 g (13 mMol) O-Tetrahydropyran-3-cyclohexyl-(D)-milchsäure (WO 93/18060) und 1,6 g N-Methylmorpholin in 25 ml DMF tropfte man bei -15°C 2,25 g Chlorameisensäure-isobutylester. Nach 10 min wurden eine Lösung von 3,5 g (13 mMol) N-(4-Cyanobenzyl)prolinamid-hydrochlorid in 20 ml DMF und 70 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 3,5 g Triethylamin zuge-tropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h nachgerührt, wobei die Temperatur von -20°C auf 0°C anstieg, und anschließend in 40 100 ml Wasser gegossen. Die weitere Aufarbeitung erfolgte analog 1a. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden 2,7 g weißes Pulver isoliert, das nach Kristallisation aus 45 einem Ether-Hexan-Gemisch bei 122°C schmolz.

(b) Die Überführung in das Amidin erfolgte analog 1b. Das Acetat schmolz bei 136 bis 140°C; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 401.

Beispiel 14

5 3-Cyclohexyl-(D)-lactyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

Analog Beispiel 1 wurde O-Tetrahydropyranyl-3-cyclohexyl-(D)-lactyl-prolin mit 4-Aminomethyl-3-methoxy-benzonitril (WO 95/35309) umgesetzt und anschließend in das Amidin überführt. Das Acetat 10 wurde nach Gefriertrocknung als weißes, amorphes Pulver isoliert; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 431.

Beispiel 15

3,3-Diphenyl-(D,L)-lactyl-prolin-(6-amidino)-3-picollylamid:

15

Analog Beispiel 1 wurde O-Tetrahydropyranyl-3,3-diphenyl-(D,L)-lactyl-prolin mit (2-Cyano-5-aminomethyl)pyridin-hydrochlorid (WO 95/35309) umgesetzt und anschließend in das Amidin überführt. Acetat: Weißes, amorphes Pulver; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 472.

20

Beispiel 16

3,3-Diphenyl-(D,L)-lactyl-prolin-(4-amidino)-benzylamid-acetat:

Analog Beispiel 1 wurde O-Tetrahydropyranyl-3,3-diphenyl-(D,L)-lactyl-prolin mit p-Cyanobenzylamin umgesetzt und anschließend in das Amidin überführt. Das diastereomere Acetatgemisch schmolz bei 99 bis 106°C; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 471.

Beispiel 17

30 (D)-Cyclohexylalanyl-prolin-(6-amidino)-3-picollylamid:

a) Boc-(D)-Cha-Pro-OH

35 30,7 g (0,113 Mol) Boc-(D)-Cha-OH und 18,7 g (0,113 Mol) H-Pro-OCH<sub>3</sub>-HCl wurden in 300 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> suspendiert und durch Zutropfen von 58,3 g (0,45 Mol) Diisopropylethylamin in Lösung gebracht. Nach Abkühlen auf -15°C wurden 113 ml (0,147 Mol) Propanphosphonsäureanhydrid (50%ige Lösung in Essigester) zugetropft und 1 Stunde bei RT nachgerührt.

40

Nach Zugabe von 200 ml Wasser wurde die organische Phase abgetrennt und mit wässriger K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, 0,5 N Salzsäure und 5%iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der ölige Rückstand (42 g)

45 in 400 ml Ethanol gelöst, mit 120 ml 1 N NaOH versetzt und 2 h bei RT gerührt.

Nach Abdestillieren des Alkohols wurde die wäßrige Phase mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Methyl-tert.-butylether extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit  $\text{KHSO}_4$ -Lsg. angesäuert und 3 x mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Nach Trocknen und Abdestillieren des Methylenchlorids wurde der ölige Rückstand aus Diisopropylether/n-Hexan (1/3) kristallisiert. Man isolierte 29 g weiße Kristalle.

5 b) BOC-(D)-Cha-Pro-NH-3-(6-CN)-pico:

10

27,6 g (0,075 Mol) Boc-(D)-Cha-Pro-OH und 12,7 g (0,075 Mol) 6-Cyano-3-picolyamin-hydrochlorid wurden in 300 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  suspendiert und mit 47 g (0,364 Mol) Diisopropyl-ethylamin versetzt. Anschließend wurden bei  $-10^\circ\text{C}$  66 ml Propanphosphonsäureanhydrid (50%ige Essigesterlösung) zugetropft, 1 Stunde bei RT nachgerührt, mit 200 ml Wasser versetzt und die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phase abgetrennt. Nach Waschen der organischen Phase mit 0,1 N Natronlauge und Wasser wurde getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in 100 ml Essigester aufgenommen, wobei rasch Kristallisation einsetzte, die durch Zugabe von 150 ml n-Hexan vervollständigt wurde. Nach Absaugen und Trocknen wurden 32,4 g (89 % d. Th.) weiße Kristalle, isoliert.

15 25 c) Boc-(D)-Cha-Pro-NH-3-(6-am)-pico:

20 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 9999

d) H- (D) - Cha - Pro - NH - 3 - (6 - am) - pico:

Aus Verbindung c) wurde nach Standardbedingungen die Boc-Gruppe abgespalten. Dihydrochlorid: Weiße Kristalle,  
5 FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 401.

Beispiel 18

(D) - Cyclohexylglycyl - azetidin - 2 - carbonsäure - (6 - amidino) - 3 - pico -  
lylamid:

10

Analog vorstehend beschriebener Verfahren wurde Boc- (D) - Cyclohexylglycin mit Azetidin - 2 - carbonsäure - methylester - hydrochlorid gekuppelt, mit LiOH zur freien Dipeptidsäure verseift und erneut mit 6 - Cyano - 3 - picolylamin - hydrochlorid gekuppelt. Addition von 15 Hydroxylamin an die Cyanogruppe, katalytische Hydrierung des N - Hydroxyamidins mit Raney - Nickel bzw. Pd/C in Dioxan (HCl bzw. CF<sub>3</sub>COOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) führte zur Titelverbindung. Das Dihydrochlorid wurde als weißes Pulver erhalten; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 373.

20 Beispiel 19

(D) - Cyclohexylglycyl - piperidin - 2 - carbonsäure - (6 - amidino) - 3 - pico -  
lylamid:

Ausgehend von Boc- (D) - Cyclohexylglycin und (L) - Piperidin - 2 - carbonsäuremethylester - hydrochlorid wurde nach vorstehender 25 Verfahrensweise das Zielprodukt erhalten. Acetat: Weiβes, amorphes Pulver; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 401.

Beispiel 20

30 H- (L) - (O-tert. - Butyl) - seryl - prolin - (6 - amidino) - 3 - picolylamid:

Analog Beispiel 17 wurde Z - Ser(tBu) - OH mit H - Pro - OCH<sub>3</sub> - HCl zum Dipeptid Z - Ser(tBu) - Pro - OCH<sub>3</sub> gekuppelt, die Estergruppe hydrolysiert, mit 6 - Cyano - 3 - picolylamin - dihydrochlorid zum Z - 35 Ser(tBu) - Pro - NH - 3 - (6 - CN) - pico gekuppelt und die Cyanofunktion über die Hydroxyamidinstufe in das Amidin überführt. Bei dieser Hydrierung wurde gleichzeitig auch die Z - Schutzgruppe abgespalten.

40 H- (D) - Ser(tBu) - Pro - NH - 3 - (6 - am) - pico - dihydrochlorid wurde als weißes amorphes Pulver erhalten. FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 391

Beispiel 21

(D) - Cyclohexylglycyl - hydroxyprolin - (6 - amidino) - 3 - picolylamid:

(a) 2,5 g Fmoc-Hyp(tBu)-OH, 0,9 g 3-Aminomethyl-6-cyano-pyridin Dihydrochlorid und 4,7 ml DIPEA wurden in 20 ml DCM bei 0°C vorgelegt. Anschließend wurden 5 ml PPA (50 %ig in Essigester) zugefügt und das Reaktionsgemisch 1 h bei 0°C gerührt.

5 Innerhalb von 18 h ließ man dann die Reaktionstemperatur auf RT ansteigen. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 100 ml Essigester verdünnt und die organische Phase 5 x mit wäßriger NaHSO<sub>4</sub>-Lösung (20 %ig), 5 x mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 1 x mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert.

10 Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeengt. Es verblieben 2,2 g des Rohproduktes, welches ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt wurde.

15 (b) 2,2 g Fmoc-Hyp(tBu)-NH-3-(6-CN)-pico wurden in 38,8 ml DMF und 4,2 ml Diethylamin gelöst und 2 h bei RT stehen gelassen. Anschließend wurde die Lösung im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt H-Hyp(tBu)-NH-3-(6-CN)-pico (1,3 g) wurde in der Folgereaktion ohne weitere Aufarbeitung eingesetzt.

20 (c) 1,3 g H-Hyp(tBu)-NH-3-(6-CN)-pico wurden in 20 ml Methylenchlorid zusammen mit 3,9 ml DIPEA und 1 g Boc-(D)-Chg-OH bei 0°C vorgelegt. Anschließend wurden 4 ml PPA (50 %ig in Essigester) zugefügt und das Reaktionsgemisch 1 h bei 0°C gerührt. Innerhalb von 18 h ließ man dann die Reaktionstemperatur auf 25 RT ansteigen. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 100 ml Essigester verdünnt und die organische Phase 5 x mit wäßriger NaHSO<sub>4</sub>-Lösung (20 %ig), 5 x mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 1 x mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeengt. Es verblieben 2,4 g des Rohproduktes Boc-(D)-Chg-Hyp(tBu)-NH-3-(6-CN)-pico, welches ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt wurde.

35 (d) 2,4 g des Rohproduktes wurden in 14 ml Pyridin gelöst und 6,4 ml Triethylamin gelöst. Anschließend wurde 30 min H<sub>2</sub>S in die Lösung eingegast. Die Lösung wurde 18 h bei RT stehengelassen. Dann wurde das Reaktionsgemisch in 1 l 5 %ige Zitronensäure gegeben und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Die wäßrige Phase wurde 2 x mit Methylenchlorid nach 40 extrahiert. Das abfiltrierte Produkt wurde in Methylenchlorid gelöst und mit organischen Extraktionsphasen vereinigt. Anschließend wurden die vereinigten Produktphasen 1 x mit 20 %iger wäßriger NaHSO<sub>4</sub>-Lösung, 1 x mit 1N HCl extrahiert und getrocknet. Die organische Phase wurde im Vakuum eingeengt. Der Rückstand, das rohe Thioamid, wurde in 14 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 2,4 ml Jodmethan 18 h bei RT gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampf-

fer eingeengt. Der Rückstand wurde in 5,5 ml wasserfreiem MeOH gelöst und nach Zugabe von 5,5 ml einer methanolischen NH<sub>4</sub>OAc-Lösung 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt, in Methylenechlorid aufgenommen und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase mit Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in wenig MeOH gelöst und anschließend in Diisopropylether ausgefällt. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert.

10

(e) Zur Entfernung der Schutzgruppen wurde das Produkt in Dioxan/HCl 18 h bei RT gerührt, das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt und das verbliebene Produkt in Wasser aufgenommen und lyophilisiert. Es verblieben 63 mg FAB-MS (M<sup>+</sup>): 460

15

Beispiel 22

H-(D,L)-Cycloheptylalanyl-prolin-(6-amidino)-3-picollylamid:

Analog Beispiel 17 wurde BOC-(D,L)-Chea-OH (Herstellung s. vorn) 20 mit H-Pro-OCH<sub>3</sub>·HCl zum Dipeptid Boc-(D,L)-Chea-Pro-OCH<sub>3</sub> gekuppelt, die Estergruppe hydrolysiert, mit 6-Cyano-3-picollyamin-dihydrochlorid zum Boc-(D,L)-Chea-Pro-NH-3-(6-CN)-pico gekuppelt und die Cyanofunktion über die Hydroxyamidinstufe in das Amidin überführt. Die Boc-Schutzgruppe wurde mittels HCl abgespalten.

25

H-(D,L)-Chea-Pro-NH-3-(6-am)-pico-dihydrochlorid wurde als weißes Pulver erhalten. FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 415

Beispiel 23

30 (D)-(α-Methyl)-cyclohexylalanyl-prolin-(6-amidino)-3-picollylamid:

(a) H-Pro-(6-carboxymido)-3-picollylamid:

28,8 g (133,8 mMol) Boc-Pro-OH wurden in 300 ml DCM bei -5°C 35 mit 100 ml Diisopropylethylamin und 30 g (133,8 mMol) 6-Carboxamido-3-picollyamin-dihydrochlorid (siehe bei der Darstellung der Edukte unter Beispiel 10) versetzt. Dann wurden binnen 1 h 100 ml PPA (50 %ige Essigesterlösung) in 100 ml DCM bei -5°C hinzugeropft und weitere 2 h bei 0°C gerührt. Die Mischung wurde mit 0,5 N Natronlauge, mit KHSO<sub>4</sub>-Lösung und anschließend mit Wasser gewaschen und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhielt man 44,4 g Boc-Pro-(6-carboxamido)-3-picollylamid.

45

30 g der Boc-geschützten Verbindung (86 mMol) wurden in 370 ml Isopropanol gelöst und die Schutzgruppe durch Zugabe von 430 mMol HCl (isopropanolische HCl) bei 50°C gespalten. Man erhielt 28 g H-Pro-(6-carboxamido)-3-picolylamid-hydrochlorid.

5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ in ppm): 10,35 (m, 1H); 9,65 (t, 1H); 8,70-8,55 (2H); 8,38 (1H); 8,20 (1H); 8,10 (1H); 7,88 (1H); 4,50 (d, 2H); 4,30 (m, 1H); 3,30-3,10 (2H); 2,37 (m, 1H); 10 2,00-1,80 (3H).

10

(b) (D)-(α-Methyl)-cyclohexylalanyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

15 Zu einer Lösung von 2,20 g (7,7 mMol) Boc-(D)-(α-Methyl)-Cha-OH und 2,19 g (7,7 mMol) H-Pro-(6-carboxamido)-3-picolylamid-hydrochlorid in 60 ml DCM tropfte man bei -5°C 5,00 g Diisopropylethylamin und anschließend 6,7 ml (9,2 mMol) PPA (50 %ige Lösung in Essigester). Es wurde 2 h nachgerührt, wobei die Temperatur von -5°C auf 20°C anstieg. Die organische Phase wurde mit 5 %iger NaHCO<sub>3</sub>-, 50 %iger Zitronensäurelösung und Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockene eingeengt. Man erhielt 2,98 g Boc-(D)-(α-Methyl)Cha-Pro-(6-carboxamido)-3-picolylamid.

25

2,9 g (5,6 mMol) des Carboxamido-Derivats wurden in 50 ml DCM und 2,4 ml Diisopropylethylamin bei 0°C mit 0,9 ml Trifluoressigsäureanhydrid zum entsprechenden Nitril umgesetzt. Nach 2 h wurde das Lösungsmittel abgezogen, wobei 2,7 g Feststoff zurückblieben. Dieser wurde in 50 ml DCM/MeOH 1:1 bei RT mit 375 mg (5,4 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 3,7 ml Diisopropylethylamin 5 h bei 40°C gerührt. Man zog das Lösungsmittel ab, nahm das entstandene Hydroxyamidin-Derivat in DCM auf, wusch es in 10 %iger Natriumhydrogensulfat-Lösung und Wasser und trocknete die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhielt man 2,61 g Feststoff, welcher in 50 ml MeOH und einem Mol-Äquivalent Essigsäure mit 200 mg Raney-Nickel hydriert wurde, bis die theoretisch benötigte Menge Wasserstoff aufgenommen worden war. Die Temperaturen wurden hierbei allgemein zwischen 20°C und 40°C gehalten. Anschließend filtrierte man den Katalysator ab und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

30

35

40

45

Man reinigte das Produkt säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: DCM/20 % MeOH/3,5 % HOAc (50 %ig)) und erhielt 1,53 g Boc-(D)-(α-Methyl)Cha-Pro-(6-amidino)-3-

picolylamid-hydroacetat (Reinheit per HPLC: 96,8 %);  
FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 515.

Die Boc-Schutzgruppe wurde bei 50°C in isopropanolischer HCl  
5 (5 Äquivalente HCl) abgespalten. Man erhielt 1,41 g  
H-(D)-(α-Methyl)Cha-Pro-(6-amidino)-3-picolylamid-dihydro-  
chlorid; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 415.

Beispiel 24

10 (D,L)-(Tetrahydropyran-4-yl)-glycyl-prolin-(6-amidino)-3-picolyl-  
amid:

Analog Beispiel 23 erhielt man aus 2,70 g (10,4 mMol)  
H-(D,L)-Thpg-OH und 2,96 g (10,4 mMol) H-Pro-(6-carbox-  
15 amido)-3-picolylamid-hydrochlorid 1,60 g Boc-(D,L)-Thpg-  
Pro-(6-amidino)-3-picolylamid-hydroacetat (Reinheit per HPLC:  
95 %); FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 489. Nach der Spaltung der Boc-Schutzgruppe  
erhielt man 1,33 g H-(D,L)-Thpg-Pro-(6-amidino)-3-picolylamid-  
dihydrochlorid; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 389.

20

Beispiel 25

(D,L)-2-Norbornylglycyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

Analog Beispiel 17 wurde Boc-(D,L)-(2-Norbornyl)Gly-OH (Herstel-  
25 lung s. vorn) mit H-Pro-OCH<sub>3</sub>-HCl zum Dipeptid  
Boc-(D,L)-(2-Norbornyl)Gly-Pro-OCH<sub>3</sub> gekuppelt, die Estergruppe hy-  
drolisiert, mit 6-Cyano-3-picolyamin-dihydrochlorid zum  
Boc-(D,L)-(2-Norbornyl)Gly-Pro-NH-3-(6-CN)-pico gekuppelt und die  
Cyanofunktion über die Hydroxyamidinstufe in das Amidin über-  
30 führt. Nach Abspalten der Boc-Schutzgruppe mit HCl wurde  
H-(D,L)-(2-Norbornyl)Gly-Pro-NH-3-(6-am)-pico-dihydrochlorid als  
weißes amorphes Pulver erhalten. FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 399

Beispiel 26

35 (D,L)-1-Adamantylglycyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

Analog Beispiel 17 wurde Boc-(D,L)-(1-Adamantyl)Gly-OH (Herstel-  
lung s. vorn) mit H-Pro-OCH<sub>3</sub>-HCl zum Dipeptid  
Boc-(D,L)-(1-Adamantyl)Gly-Pro-OCH<sub>3</sub> gekuppelt, die Estergruppe hy-  
40 drolisiert, mit 6-Cyano-3-picolyamin-dihydrochlorid zum  
Boc-(D,L)-(1-Adamantyl)Gly-Pro-NH-3-(6-CN)-pico gekuppelt und die  
Cyanofunktion über die Hydroxyamidinstufe in das Amidin über-  
führt. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mittels HCl wurde  
H-(D,L)-(1-Adamantyl)Gly-Pro-NH-3-(6-am)-pico-dihydrochlorid als  
45 weißes amorphes Pulver erhalten. FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 439

## Beispiel 27

H- (D,L) -1-Tetralinylglycyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

Analog Beispiel 17 wurde Boc- (D,L) - (1-Tetralinyl)Gly-OH (Herstellung s. vorn) mit H-Pro-OCH<sub>3</sub>-HCl zum Dipeptid Boc- (D,L) - (1-Tetralinyl)Gly-Pro-OCH<sub>3</sub> gekuppelt, die Estergruppe hydrolysiert, mit 6-Cyano-3-picolyamin-dihydrochlorid zum Boc- (D,L) - (1-Tetralinyl)Gly-Pro-NH-3-(6-CN)-pico gekuppelt und die Cyanofunktion über die Hydroxyamidinstufe in das Amidin überführt. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mittels HCl wurde H- (D,L) - (1-Tetralinyl)Gly-Pro-NH-3-(6-am)-pico-dihydrochlorid als weiße Festsubstanz erhalten. FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 435

## Beispiel 28

15 (D,L) - (Trimethylsilyl) -alanyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

Analog Beispiel 23 erhielt man aus 1,88 g (7,2 mMol) Boc- (D,L) - (Triethylsilyl)Ala-OH und 2,05 g (7,2 mMol) H-Pro-(6-carboxyamido)-3-picolylamid-hydrochlorid 1,45 g Boc- (D,L) - (Trimethylsilyl)Ala-Pro-(6-amidino)-3-picolylamid-hydroacetat als 1:1 Diastereomerengemisch mit einer Reinheit von 96 % (HPLC); FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 491.

Nach der Spaltung der Boc-Schutzgruppe erhielt man 1,22 g 25 H- (D,L) - (Trimethylsilyl)Ala-Pro-(6-amidino)-3-picolylamid-dihydrochlorid; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 391.

## Beispiel 29

(D,L) - (3,4,5-Trimethoxy) -phenylalanyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

Analog Beispiel 17 wurde aus BOC- (D,L) - (3,4,5-Trimethoxy) -Phe-OH (Herstellung s. vorn) und H-Pro-OMe-HCl das Dipeptid Boc- (D,L) - (3,4,5-Trimethoxy)Phe-Pro-OMe dargestellt, die Estergruppe hydrolysiert, mit 6-Cyano-3-picolyamin-dihydrochlorid zum Boc- (D,L) - (3,4,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)Phe-Pro-NH-3-(6-CN)-pico gekuppelt und die Cyanofunktion über die Hydroxyamidinstufe in das Amidin überführt. Die Boc-Schutzgruppe wurde mittels HCl abgespalten.

40 H- (D,L) - (3,4,5-Trimethoxy)Phe-Pro-NH-3-(6-am)-pico-dihydrochlorid wurde als weißes amorphes Pulver erhalten. FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 485

## Beispiel 30

(D,L) - (3-Phenyl) -proyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

Analog Beispiel 23 erhielt man aus 1,50 g (5,1 mMol) Boc-(D,L)-(3-Phenyl)-Pro-OH (es wurde die nach der Literatur - J. Org. Chem. 1990, 55, 270 - beschriebene trans-Aminosäure eingesetzt) und 1,45 g (5,1 mMol) H-Pro-(6-carboxamido)-3-picoly1-5 amid-hydrochlorid 1,01 g Boc-(D,L)-(3-Phenyl)Pro-Pro-(6-amidino)-3-picoly1amid-hydroacetat mit einer Reinheit von 98 % (HPLC); FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 521.

Nach der Spaltung der Boc-Schutzgruppe erhielt man 0,92 g 10 H-(D,L)-(3-Phenyl)Pro-Pro(6-amidino)-3-picoly1amid-dihydrochlorid; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 421.

Beispiel 31  
(D,L)-(4-Methyl)-picoly1-prolin-(6-amidino)-3-picoly1amid: 15  
Analog Beispiel 23 erhielt man aus 1,50 g (6,2 mMol) trans-(D,L)-(4-Methyl)-Pic-OH (Literatur: Biochem. Biophys. Res. Commun. 1981, 440) und 1,76 g (6,2 mMol) H-Pro-(6-carboxamido)-3-picoly1amid-hydrochlorid 1,08 g Boc-(D,L)-(4-Methyl)Pic-Pro-(6-amidino)-3-picoly1amid-hydroacetat mit einer Reinheit von 95 % (HPLC); FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 473.

Nach der Spaltung der Boc-Schutzgruppe erhielt man 0,90 g 25 H-(D,L)-(4-Methyl)Pic-Pro-(6-amidino)-3-picoly1amid-dihydrochlorid; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 373.

Beispiel 32  
(D)-Cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolin-(6-amidino)-3-picoly1amid: 30 a) Boc-Pyr-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico:

5,0 g Boc-Pyr-OH (23,4 mMol) wurden zusammen mit 5,25 g 35 6-Carboxyamido-3-picoly1amin-dihydrochlorid und 32,1 ml Diisopropylethylamin (187 mMol) in 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> suspendiert und bei 0-5°C unter Rühren tropfenweise mit 23,5 ml Propan-phosphonsäureanhydrid (50 %ige Lösung in Essigester) ver- 40 setzt. Anschließend rührte man über Nacht bei RT. Die Lösung wurde auf 150 ml mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt, nacheinander mit 20 %iger Natriumhydrogensulfatlösung, 5 %iger Zitronensäure-lösung extrahiert bis kein Diisopropylethylamin mittels DC mehr nachweisbar war, über Natriumsulfat getrocknet und ein-rotiert. Die wäßrigen Phasen wurden noch dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> rückextrahiert, die organische Phase getrocknet, einrotiert 45 und zusammen mit dem oberen Produkt ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt. Als Nebenkomponente war noch Propanphosphonsäure enthalten.

b) H-Pyr-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico-hydrochlorid:

Das Rohprodukt aus obigem Ansatz wurde in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und nach Zugabe von 10 ml 5 M hydrochlorid in Ether 2 h bei 5 RT gerührt (DC-Kontrolle). Nach vollständigem Einrotieren im Vakuum und kdestillieren mit Toluol im Vakuum wurde das Rohprodukt aus 200 ml Ethanol umkristallisiert. Dabei wurden 5,03 g und durch Einkonzentrieren der Mutterlauge nochmals 10 0,3 g Produkt erhalten. (90,4 % der Theorie). Nach der Elementaranalyse lag das Produkt als Monohydrochlorid vor.

c) Boc-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico:

5,06 g Boc-(D)-Cha-OH (18,66 mMol) wurden zusammen mit 5,28 g H-Pyr-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico-hydrochlorid (18,66 mMol) und 15 9,55 ml Diisopropylethylamin (56 mMol) in 75 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gerührt und bei 0-5°C tropfenweise mit 18,6 ml Propanphosphonsäure-anhydrid (50 %ige Lösung in Essigester) versetzt. Anschließend rührte man über Nacht bei RT, wobei ein Niederschlag 20 ausfiel. Nach Absaugen des Niederschlags, fünfmaligem Extrahieren der Lösung mit je 25 ml 5 %iger Zitronensäure (laut DC war kein Diisopropylethylamin mehr in der organischen Phase) wurde die organischen Phase mehrfach mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Zur Minimierung des Propanphosphonsäurenebenproduktes wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen, mehrfach mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Ausbeute 7,0 g zu Schaum erstarrtes Produkt (75 % der Theorie).

## d) Boc-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-CN)-pico:

7,0 g Boc-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico (14 mMol) wurden 35 zusammen mit 9,5 ml Diisopropylethylamin (56 mMol) in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, auf 0-5°C abgekühlt und tropfenweise mit 3,5 ml Trifluoressigsäureanhydrid (25,2 mMol) versetzt. Nach 2 h Rühren bei RT war das Edukt vollständig umgesetzt. Die Lösung wurde anschließend dreimal mit 20 %iger Natriumsulfat-, dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung extrahiert über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Ausbeute: 6,6 g (98 % der Theorie).

## e) H- (D) -Cha -Pyr -NH -3 - (6 -am) -pico:

Die Nitrilfunktion in Boc - (D) -Cha -Pyr -NH -3 - (6 -CN) -pico wurde analog Beispiel 93 (c-e) mit H<sub>2</sub>S in das Thioamid überführt, 5 mit Methyljodid in den Iminothiomethylester umgewandelt und anschließend mit Ammoniumacetat zum Amidin umgesetzt. Die Abspaltung der Boc -Schutzgruppe erfolgte mit etherischer Salzsäure in Methylenechlorid. FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 398.

## 10 Beispiel 33

(D) -Cyclohexylglycyl - (N -cyclopropyl)glycin - (6 -amidino) -3 -picolylamid:

(a) H- (N -Cyclopropyl)Gly - (6 -carboxamido) -3 -picolylamid:

Analog Beispiel 23(a) setzte man 12,5 g Boc - (N -Cyclopropyl)Gly -OH (58 mMol) mit 13,0 g (58 mMol) 6 -Carboxamido -3 -picolylamin -dihydrochlorid zu 11,3 g H- (N -Cyclopropyl)Gly - (6 -carboxamido) -3 -picolylamid -hydrochlorid um; 20 (FAB-MS) (M+H<sup>+</sup>): 249.

(b) H- (D) -Chg - (N -cyclopropyl)Gly - (6 -amidino) -3 -picolylamid:

Analog Beispiel 23(b) erhielt man aus 2,5 g (8,8 mMol) H- (N -Cyclopropyl)Gly - (6 -carboxamido) -3 -picolylamid -hydrochlorid 25 und 2,3 g (8,8 mMol) Boc - (D) -Chg -OH 1,88 g Boc - (D) -Chg - (N -cyclopropyl)Gly - (6 -amidino) -3 -picolylamid -hydroacetat; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 487.

30 Nach der Abspaltung der Boc -Schutzgruppe erhielt man 1,73 g H- (D) -Chg - (N -cyclopropyl)Gly - (6 -amidino) -3 -picolylamid -dihydrochlorid; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 387.

## Beispiel 34

35 (D) -Cyclohexylglycyl -prolin - (4 -amidino) -1 -naphthyl -methylamid -dihydrochlorid:

1 -Azidomethyl -4 -cyanonaphthalin:

40 24,6 g (0,1 Mol) 1 -Brommethyl -4 -cyanonaphthalin (M.J.S. Dewar, P.J. Grisdale, J. Amer Chem. Soc. 84, 3541 (1996)) wurden in 100 ml Dimethylformamid gelöst, mit 98 g (0,15 Mol) Natriumazid versetzt und über Nacht bei RT gerührt.

45 Nach Zugabe von 100 ml Wasser und 100 ml eines Essigester -/Methyl -t -butylether -Gemisches (1/1) wurde die organische Phase abgetrennt, zweimal mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet

und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das erhaltene, leicht gelbliche Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

**5 1-Aminomethyl-4-cyanonaphthalin-hydrochlorid:**

Zu einer Lösung von 26,2 g (1 Mol) Triphenylphosphin in 70 ml THF wurde das in 30 ml THF gelöste Azid bei 10°C langsam zugetropft (Stickstoffentwicklung). Nach beendeter Zugabe wurden 2,75 ml 10 (0,15 Mol) Wasser zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in verdünnter Salzsäure aufgenommen, die nichtlöslichen Be-standteile abgesaugt und das Filtrat zur vollständigen Entfernung des Triphenylphosphinoxids mehrmals mit Toluol gewaschen. Nach 15 Einstellen der Säurephase mit 1N NaOH auf pH 9 wurde mehrmals mit Essigester extrahiert, die vereinigten Essigesterphasen mit  $MgSO_4$  getrocknet und nach Reduzierung auf ungefähr die Hälfte des Ausgangsvolumens mit etherischer Salzsäurelösung sauer gestellt. Nach Absaugen und Trocknen isolierte man 19,5 g (87 % d.Th.) 20 Hydrochlorid. Weiße Kristalle,  $Fp > 240^\circ C$ .

**Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(4-amidino)-1-naphthyl-methy-  
mid-acetat:**

25 Boc-(D)-cyclohexylglycyl-prolin, hergestellt durch Umsetzung von Boc-(D)-Cyclohexylglycin mit Prolinmethylester und anschließender Verseifung, wurde nach der allgemeinen Vorschrift 2 mit 1-Amino-methyl-4-cyanonaphthalin-hydrochlorid gekuppelt und anschließend die Cyanogruppe gemäß der allgemeinen Vorschrift 1 in die Amidinfunktion überführt. Das Acetat wurde in Form weißer Kristalle 30 isoliert.  $Fp 144-147^\circ C$ ; FAB-MS ( $M+H^+$ ): 526.

**(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(4-amidino)-1-naphthyl-methylamid-  
dihydrochlorid:**

35 Die Abspaltung der Boc-Gruppe aus vorstehender Verbindung erfolgte mittels isopropanolischer Salzsäure und ergab das Dihydrochlorid in Form weißer Kristalle.  $Fp 228-232^\circ C$ ; FAB-MS ( $M+H^+$ ): 436.

40 Beispiel 35  
(D,L)-(Tetrahydropyran-4-yl)-glycyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

100

## (a) Boc-(D,L)-Thpg-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid:

5 2,9 g (11,2 mMol) Boc-(D,L)-Thpg-OH wurden analog Beispiel 26(b) mit 3,3 g (11,2 mMol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid umgesetzt. Man erhielt 4,8 g Produkt.

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>; δ in ppm): 8,40 und 7,95 (1H, NH (2 Diastereomere bzw. 2 Rotamere)), 7,5-6,9 (m, 4H), 4,45-3,95 (m, 3H), 3,20 3,70 (m, 6H), 3,65 3,65 (m, 4H), 2,2-1,1 (m, 18H)

15 (b) (D,L)- (Tetrahydropyran-4-yl)-glycyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

20 2,0 g (4,0 mMol) des Nitrils wurden analog Beispiel 26(b) mit 15 Hydroxylamin Hydrochlorid (10 mMol) und DIPEA (24 mMol) zu 2,0 g des entsprechenden Hydroxyamidins umgesetzt. Aus dem Hydroxyamidin entstand nach Hydrierung mit Raney-Nickel/H<sub>2</sub> in MeOH und einem Äquivalent Essigsäure und anschließender säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel: DCM/15 % MeOH/5 % HOAc (50 %ig)) 1,3 g/(60 %) das Boc-ge-25 schützte Produkts in Form von 2 Diastereomeren (im Verhältnis 1:1) und einer HPLC-Reinheit von 99 %.

25 Die Boc-Schutzgruppe wurde in DCM Chlorwasserstoff abgespalten. Man erhielt 1,1 g des Produkts mit einer HPLC-Reinheit von 99 %; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 418.

## Beispiel 36

## (D,L)-β,β-Diphenylalanyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

30 (a) Boc-(D,L)-Dpa-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid:

35 6,0 g (17,6 mMol) Boc-(D,L)-Dpa-OH und 5,2 g (17,6 mMol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid wurden analog Beispiel 23(b) und anschließender säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel: DCM/4,5 % MeOH) zu 5,6 g Produkt umgesetzt.

40 45 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; δ in ppm): 8,45 und 7,95 (1H, NH (2-Diastereomere bzw. Rotamere)), 7,5-6,9 (m, 14H), 5,35-4,95 (m, 1H), 4,5-4,1 (m, 3H), 4,0-3,0 (m, 3H), 3,90 und 3,85 (s, 3H (2-Diastereomere)), 2,1-1,1 (m, 13H).

(b) Boc-(D,L)-Dpa-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb:

Das Hydroxyamidin erhält man durch Umsetzung des Nitrils mit Hydroxylamin-hydrochlorid analog Beispiel 26(b).

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sup>6</sup>): 5,90-5,78 ppm (2s, 1H, OH (2 Diastereomere)).

(c) H-(D,L)-Dpa-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb:

10 Nach hydrogenolytischer Spaltung der OH-Gruppe analog Beispiel 26(b) und anschließender säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel: DCM/10 % 20 % MeOH/3 % HOAc (50 %ig)) erhält man das Boc-(D,L)-Dpa-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb Dihydroacetat als 1:1-Diastereomerengemisch in fast 15 100 %iger Reinheit (HPLC). Die Boc-Schutzgruppe wurde in DCM mit hydrochlorid-Gas abgespalten, wobei das Produkt als Dihydrochlorid mit gleicher Reinheit und gleichem Diastereomerenverhältnis wie die Vorstufe anfiel.

20  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sup>6</sup>;  $\delta$  in ppm): 9,70-9,25 (4H, Amidin), 8,9-8,4 (4H, NH und NH<sub>3</sub><sup>⊕</sup>), 7,7-7,0 (13H), 5,2-4,9 (m, 1H), 4,5-3,7 (8H), 3,25 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,2-1,2 (4H).

#### Beispiel 37

25 (D,L)-(2-Norbornyl)-glycyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

3,0 g (11,1 mMol) Boc-(D,L)-(2-Norbornyl)Gly-OH und 3,3 g (11,1 mMol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid wurden 30 analog Beispiel 23(b) zu 5,0 g Boc-(D,L)-(2-Norbornyl)Gly-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert und weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung zu 3,1 g Boc-(D,L)-(2-Norbornyl)Gly-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid umgesetzt. Die Boc-Schutzgruppe wurde in DCM/hydrochlorid-Gas abgespalten, 35 wobei nach Abziehen des Lösungsmittels das entsprechende Amidin-dihydrochlorid resultierte; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 428.

#### Beispiel 38

(D,L)-(1-Tetralinyl)-glycyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamide:

3,0 g (9,8 mMol) Boc-(D,L)-(1-Tetralinyl)Gly-OH und 2,9 g (9,8 mMol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid wurden analog Beispiel 23(b) zu 4,2 g Boc-(D,L)-(1-Tetralinyl)Gly-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert und weiter über die Stufe 45

des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung zu 2,6 g des entsprechenden Amidin-hydroacetats umgesetzt.

Das Amidin-dihydrochlorid erhielt man nach der Spaltung der Boc-5 Schutzgruppe in DCM mit hydrochlorid-Gas; FAB/MS ( $M+H^+$ ): 464.

Beispiel 39

(D,L)-Cyclooctylglycyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

10 (a) 4,8 (16 mMol) Boc-(D,L)-Cog-OH und 5,0 g (16,9 mMol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid wurden analog Beispiel 23(b) zu 4,7 g Boc-(D,L)-Cog-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert.

15  $^1H$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>;  $\delta$  in ppm): 8,35 und 7,95 (t, 1H, NH (2 Diastereomere)), 7,50-7,25 (3H), 7,10 und 6,85 (d, 1H, NH (2-Diastereomere)), 4,45-3,95 (4H), 3,85 (s, 3H, OMe), 3,90-3,50 (4H), 2,20-1,15 (28H).

20 (b) 2,0 g des Nitrils wurden weiter analog Beispiel 23(b) über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 1,7 g H-(D,L)-Cog-Pro-(2-Me-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt.

25  $^1H$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>;  $\delta$  in ppm): 9,60 und 9,30 (4H, Amidin (2 Diastereomere)), 8,80 (NH), 8,60 und 8,30 ( $NH_3^+$  (2 Diastereomere)), 7,60-7,25 (3H), 4,50-4,10 (4H), 4,00-3,40 (4H), 3,90 (s, 3H), 2,20-1,20 (19H).

30 Beispiel 40

(D)-( $\alpha$ -Methyl)-cyclohexylalanyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

2,7 g (9,5 mMol) Boc-(D)-( $\alpha$ -Methyl)-Cha-OH und 2,8 g (9,5 mMol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid wurden analog Beispiel 23(b) zu 2,5 g Boc(D)-( $\alpha$ -Methyl)-Cha-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert. 1,0 g davon wurden weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 0,6 g H-(D)-( $\alpha$ -Methyl)-Cha-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt; FAB-MS ( $M+H^+$ ): 444.

Beispiel 41

(D,L)-Dibenzosuberylglycyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

4,4 g (12,0 mMol) Boc-(D,L)-(Dibenzosuberyl)-Gly-OH und 3,5 g (12,0 mMol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid wurden analog Beispiel 23(b) zu 6,4 g Boc-(D,L)-(Dibenzosuberyl)-Gly-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert. 2,0 g davon wurden weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 0,9 g H-(D,L)-(Dibenzosuberyl)-Gly-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 526.

**10 Beispiel 42**

(D,L)-(3,4,5-Trimethoxy)-phenylalanyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

2,10 g (5,9 mMol) Boc-(3,4,5-Trimethoxy)-Phe-OH und 1,75 g (5,9 mMol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid wurden analog Beispiel 23(b) zu 3,0 g Boc-(D,L)-(3,4,5-Trimethoxy)-Phe-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert. 1,2 g davon wurden weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 0,4 g H-(D,L)-(3,4,5-Trimethoxy)-Phe-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 485.

**Beispiel 43**

(D,L)-(Trimethylsilyl)-alanyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

2,00 g (7,65 mMol) Boc-(Trimethylsilyl)-Ala-OH und 2,26 g (7,65 mMol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid wurden analog Beispiel 23(b) zu 3,22 g Boc-(D,L)-(Trimethylsilyl)-Ala-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert.

1,60 g davon wurden weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 0,65 g H-(D)-(Trimethylsilyl)-Ala-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 420.

**Beispiel 44**

(D)-(tert.Butyl)-seryl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

40 5,0 g (16,9 mMol) Z-(D)-(tBu)Ser-OH und 5,0 g (16,9 mMol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid wurden analog Beispiel 23(b) zu 8,8 g Z-(D)-(tBu)Ser-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert. 4,1 g davon wurden weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung zu 3,0 g (Z-(D)-(tBu)Ser-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-hydroacetat umgesetzt. Die hydrogenolytische Spaltung der Z-Schutzgruppe wurde in 80 ml Methanol und einem Äquivalent Essigsäure in Gegenwart von

185 mg Pd/C (10 %ig) bei RT durchgeführt. Man erhielt 2,3 g verunreinigtes Produkt als Dihydroacetat, welches über MPLC gereinigt wurde;  
 FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 419.

5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; δ in ppm): 9,3-8,7 (7H, Amidin und NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 8,1 (1H, NH), 7,5-7,3 (3H), 4,1-4,0 (dd, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,9-3,2 (7H), 2,2-1,5 (4H), 1,05 (s, 9H).

**10 Beispiel 45**

(D,L)- (3-Phenyl)-prolyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

1,3 g (4,5 mMol) Boc-(D,L)-(3-Phenyl)-Pro-OH (s. auch Beispiel 30) und 1,3 g (4,5 mMol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid

15 Hydrochlorid wurden analog Beispiel 23 (b) zu 1,7 g Boc-(D,L)-(3-Phenyl)-Pro-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert und weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 0,7 g H-(D,L)-Pro-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid

20 umgesetzt; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 450.

**Beispiel 46**

(D)-Cyclohexylglycyl-piperidin-2-carbonsäure-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

25

Die Verbindung wurde analog Beispiel 48 bzw. 23 (b) hergestellt. Dazu wurden 1,5 g (4,1 mMol) Boc-(D)-Chg-Pic-OH, welches durch Kondensation von Boc-(D)-Chg-OH mit H-Pic-OMe-hydrochlorid und anschließender alkalischer Verseifung des Esters hergestellt war, 30 mit 0,8 g (4,1 mMol) (2-MeO-4-CN)-benzylamin-hydrochlorid zu 1,9 g Boc-(D)-Chg-Pic-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert. Diese Substanz wurde weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 1,0 g H-(D)-Chg-Pic-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 430.

**Beispiel 47**

(D)-Cyclohexylglycyl-(N-cyclopropyl)-glycin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

40

Beispiel 47 wurde analog der Beispiele 48 und 23 (b) hergestellt. Dazu wurden 1,5 g (4,2 mMol) Boc-(D)-Chg-(N-cyclopropyl)-Gly-OH, welches durch Kondensation von Boc-(D)-Chg-OH mit H-(N-cyclopropyl)-Gly-OMe-hydrochlorid und anschließender alkalischer Verseifung des Esters hergestellt wurde, mit 0,83 g (4,2 mMol) (2-MeO-4-CN)-benzylamino-hydrochlorid zu 1,5 g Boc-(D)-Chg-(N-cyclopropyl)-Gly-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert. Diese Sub-

stanz wurde weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 0,85 g H-(D)-Chg-(N-cyclopropyl)-Gly-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 416.

5

Beispiel 48

(D)-Cyclohexylalanyl-piperidin-2-carbonsäure-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

10 a) Boc-(D)-Cha-Pic-OH:

7,55 g (27,8 mMol) Boc-(D)-Cha-OH, 5,0 g (27,8 mMol) H-Pic-OMe-hydrochlorid und 20,5 ml DIPEA wurden bei -5°C zusammengegeben. Hierzu tropfte man bei -5°C binnen 30 min eine

15 Lösung aus 23 ml (31 mMol) PPA (50 %ige Essigesterlösung) und 23 ml DCM. Man rührte weitere 2 h bei 0°C. Der Ansatz wurde mit 0,5 N Natronlauge, dann mit 1 N hydrochlorid und zuletzt mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen.

20 Man erhielt 9,7 g Boc-(D)-Cha-Pic-OMe, welches in 50 ml Methanol mit 21 ml 3 N Natronlauge während 2 h bei RT hydrolysiert wurde. Nach Abziehen des Lösungsmittels gab man DCM zu, säuerte mit verdünnter hydrochlorid an und trocknete die DCM-Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Abziehen des Lösungsmittels 25 erhielt man 8,5 g Boc-(D)-Cha-Pic-OH.

b) Boc-(D)-Cha-Pic-(2-MeO-4-CN)-benzylamid:

30 8,5 g (22,2 mMol) Boc-(D)-Cha-Pic-OH wurden in 50 ml THF bei 0°C 30 min mit 2,56 g HOSucc und 4,58 g DCC gerührt. Dann fügte man bei 5°C 4,4 g (22,2 mMol) (2-MeO-4-CN)-benzylamin-hydrochlorid, 25 ml THF und zuletzt 3,1 ml TEA zu, rührte 1 h bei 0°C und ließ über Nacht auf RT aufwärmen. Der Feststoff wurde abfiltriert, das Lösungsmittel vom Filtrat abgezogen, das Produkt in Essigester aufgenommen und nacheinander mit 0,5 N Natronlauge, 0,5 N Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel vollständig abgezogen. Man erhielt 11,5 g Boc-(D)-Cha-Pic-(2-MeO-4-CN)-benzylamid.

40

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sup>6</sup>, δ in ppm): 8,50 und 7,95 (zusammen 1H, NH, 2 Rotamere), 7,5-7,0 (4H), 4,55-4,20 (3H), 3,85 (s, 3H), ca. 3,8 (1H), ca. 3,4-3,1 (2H), 2,3-0,8 (28H)

45 c) H-(D)-Cha-Pic-(2-MeO-4-amidino)-benzylamid:

3,0 g (5,7 mMol) des Nitrils aus Beispiel 46 (b) wurden analog Beispiel 23 (b) über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 1,9 g H-(D)-Cha-Pic-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 444.

**Beispiel 49**

(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(2-ethoxy-4-amidino)-benzylamid:

10 Die Herstellung erfolgte analog der Beispiele 23 (b) und 46. 4,1 g (11,5 mMol) Boc-(D)-Chg-Pro-OH wurden analog 48 (b) mit 2,4 g (11,5 mMol) (2-EtO-4-CN)-benzylamin-hydrochlorid zu 4,7 g Boc-(D)-Chg-Pro-(2-EtO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid kondensiert. Diese Substanz wurde weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit 15 anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 3,7 g H-(D)-Chg-Pro-(2-EtO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt.

1H-NMR (DMS-d<sup>6</sup>, δ in ppm): 9,48 und 9,25 (4H, Amidin), 8,83 (s, 20 1H, NH), 8,60 (3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 7,45-7,30 (3H), 4,40-4,15 (6H, 2xCH<sub>2</sub>, 2xCH), 3,98-3,82 (2H, CH<sub>2</sub>), 2,20-1,00 (18H, CH<sub>3</sub>, 7xCH<sub>2</sub>, CH).

**Beispiel 50**

(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(2-jod-4-amidino)-benzylamid:

25 Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 23 (b) und 48. 10,4 g (29,2 mMol) Boc-(D)-Chg-Pro-OH wurden analog 48 (b) mit 8,6 g (29,2 mMol) (2-I-4-CN)-benzylamin-hydrochlorid zu 14,2 g Boc-(D)-Chg-Pro-(2-I-4-CN)-benzylamid kondensiert. 3,0 g dieser 30 Verbindung wurden weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung zu 0,9 g Boc-(D)-Chg-Pro-(2-I-4-am)-benzylamid-hydroacetat umgesetzt. Nach der Abspaltung der Boc-Schutzgruppe erhielt man 0,3 g H-(D)-Chg-Pro-(2-I-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 512.

35

**Beispiel 51**

(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(2-hydroxy-4-amidino)-benzylamid:

1,94 g (5,46 mMol) BOC-(D)-Chg-Pro-OH wurde mit 1,50 g 40 (5,46 mMol) (2-BnO-4-CN)-benzylamin-hydrochlorid analog Beispiel 48 (b) nahezu quantitativ zu Boc-(D)-Chg-Pro-(2-BnO-4-CN)-benzylamid kondensiert. 1,30 g dieser Verbindung wurden, analog Beispiel 23 (b), über die Stufe des Hydroxyamidins mit Raney-Nickel/Wasserstoff zu einem Gemisch aus Boc-(D)-Chg-Pro-(2-BnO-4-am)-benzylamid-hydroacetat und Boc-(D)-Chg-Pro-(2-OH-4-am)-benzylamid-hydroacetat hydriert. Zur Vervollständigung der Benzylspaltung wurde die Hydrierung analog Beispiel 44 mit Pd/C/Wasserstoff

wiederholt. Nach der Spaltung der Boc-Schutzgruppe erhielt man 0,61 g H-(D)-Chg-Pro-(2-OH-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid (98,2 % HPLC-Reinheit), FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 402.

5 Beispiel 52

(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(3-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

a) Boc-(D)-Chg-Pro-(3-MeO-4-CN)-benzylamid:

10 Aus 2,7 g (7,6 mMol) Boc-(D)-Chg-Pro-OH und 1,5 g (7,6 mMol) (3-MeO-4-CN)-benzylamin-hydrochlorid erhielt man analog Beispiel 48 (b) 3,0 g des Produkts (a).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sup>6</sup>, δ in ppm): 8,05 (1H, NH), 7,60 (d, 1H), 7,10

15 (1H, NH), 7,05 (1H, NH), 6,95 (1H), 4,50-4,20 (3H), 3,95 (s, 3H), ca. 3,9-ca. 3,3 (3H), 2,1-1,0 (24H).

b) H-(D)-Chg-Pro-(3-MeO-4-am)-benzylamid:

20 3,0 g des Nitrits (a) wurden analog Beispiel 23 (b) über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 1,3 g H-(D)-Chg-Pro-(3-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid (> 99 % HPLC-Reinheit); FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 416.

25

Beispiel 53

(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(3-hydroxy-4-amidino)-benzylamid:

1,94 g (5,46 mMol) Boc-(D)-Chg-Pro-OH wurde mit 1,50 g

30 (5,46 mMol) (3-BnO-4-CN)-benzylamin-hydrochlorid analog Beispiel 48 (b) zu 2,12 g Boc-(D)-Chg-Pro-(3-BnO-4-CN)-benzylamid kondensiert. 1,0 g dieser Verbindung wurden, analog Beispiel 23 (b), über die Stufe des Hydroxyamidins, im Gegensatz zu Beispiel 51, gleich mit Pd/C/Wasserstoff hydriert. Nach der Spaltung der Boc-Schutzgruppe erhielt man 0,42 g H-(D)-Chg-Pro-(2-OH-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 402.

Beispiel 54

(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(3-chlor-4-amidino)-benzylamid:

40

2,38 g (9,33 mMol) Boc-(D)-Chg-Pro-OH wurde mit 2,80 g

(9,33 mMol) (3-Cl-4-CN)-benzylamin-hydrochlorid analog Beispiel 23 (b) zu 4,35 g Boc-(D)-Chg-Pro-(3-Cl-4-CN)-benzylamid kondensiert. 1,60 g dieser Verbindung wurde weiter, analog Beispiel 23 (b), über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 0,91 g

H-(D)-Chg-Pro-(3-Cl-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt;  
FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 420.

Beispiel 55

5 (D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(2-hydroxycarbonylmethylen-oxy-4-amidino)-benzylamid:

2,00 g (3,48 mMol) Boc-(D)-Chg-Pro-(2-BnO-4-CN)-benzylamid (s. Beispiel 51) wurden, analog Beispiel 44, mit Pd/C/Wasserstoff 10 hydriert. Man erhielt 1,35 g Boc-(D)-Chg-Pro-(2-OH-4-CN)-benzylamid, welches mit einer äquimolaren Menge K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 30 ml DMF und 0,41 ml (2,80 mMol) Bromessigsäure-tert.-butylester 3d bei RT ge- rührt wurde. Man extrahierte das Produkt durch Zugabe von 100 ml Wasser und 100 ml Essigester/Ether 1:1 in die organische Phase, 15 trocknete über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und zog das Lösungsmittel ab. Das so erhaltene Rohprodukt wurde analog Beispiel 23 (b) über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und gleichzeiti- ger Spaltung der Boc-Schutzgruppe und des tert.-Butylesters in Dioxan/hydrochlorid nach MPLC-Trennung zu 280 mg H-(D)-Chg- 20 Pro-(2-(HOOC-CH<sub>2</sub>O)-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 460.

Beispiel 56

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl- 25 prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

3,2 g (7,8 mMol) H-(D)-Cha-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid, welches man aus der Kondensation von BOC-(D)-Cha-OH mit H- Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid zu Boc-(D)-Cha- 30 Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid und anschließender Spaltung der Boc- Schutzgruppe in DCM/MeOH 20:1 durch Einleiten von hydrochlorid- Gas bei 0°C erhalten hatte, wurde in 100 ml DCM und 4,7 ml DIPEA bei RT mit 1,5 g Bromessigsäure-tert.-butylester in 3d zu 3,2 g tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid, nach 35 dem Waschen der DCM-Phase mit 0,5 N Salzsäure, umgesetzt. Diese Verbindung wurde analog Beispiel 23 (b) über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung zu rohem tBuOOC- CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydroacetat umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Lauf- 40 mittel: DCM/10-20 % MeOH/3,5 % HOAc (50 %ig)) erhielt man 1,2 g mit einer Reinheit > 99 % (HPLC). Nach der Spaltung des tert.-Bu- tylesters in DCM mit hydrochlorid-Gas bei 0-5°C wurden 1,1 g HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Pro-(2MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid iso- liert; 45 FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 488.

## Beispiel 57

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolin-(2-methoxy-6-amidino)-benzylamid:

5 Analog Beispiel 26 (a) wurde Boc-Pyr-OH mit (2-MeO-4-CN)-benzylamin-hydrochlorid zu Boc-Pyr-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert und die Boc-Schutzgruppe anschließend abgespalten. Die nachfolgende Kupplung mit Boc-(D)-Cha-OH erfolgte analog Beispiel 26 (b). Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und Umsetzung 10 mit Bromessigsäure-tert.-butylester analog Beispiel 90 (b) erhielt man tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Pyr-(2-MeO-4-CN)-benzylamid.

Analog Beispiel 108 wurde die Nitril-Gruppe über die Stufe des Thioamids ins entsprechende Amidin-hydrojodid umgesetzt. Das Hydrojodid wurde auf einem Ionenaustauscher ins Hydroacetat überführt und der tert.-Butylester anschließend bei 0°C in DCM mit hydrochlorid-Gas zu HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Pyr-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt; FAB-MS: (M+H<sup>+</sup>) = 486.

## 20 Beispiel 58

N-(Hydroxycarbonyl-ethylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

3,0 g (7,5 mMol) H-(D)-Chg-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid (s. Beispiel 56) wurde in 70 ml Ethanol mit 1,2 g (7,5 mMol) Acrylsäure-benzylester 6 h bei 60°C und weitere 2 d bei RT gerührt. Man zog das Lösungsmittel ab und reinigte das dabei entstandene Produkt, BnOOC-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid, über eine Kieselgelsäule (Laufmittel: DCM/5 % MeOH), wobei 2,3 g isoliert 30 wurden. Diese Substanz wurde analog Beispiel 23 (b) über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung (Raney-Nickel/Wasserstoff) zu 610 mg BnOOC-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydroacetat umgesetzt. Ein weiterer Hydrierungsschritt (Pd-C/Wasserstoff), analog Beispiel 44, ergab 35 580 mg HOOC-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-hydroacetat (Reinheit: 95,9 % - HPLC); FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 488.

## Beispiel 59

N-(tert.-Butyloxycarbonyl-methylen)-(D,L)-cyclooctylglycyl-40 prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

2,6 g (4,9 mMol) Boc-(D,L)-Cog-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid (s. Beispiel 39) wurde, nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe, analog Beispiel 56 mit Bromessigsäure-tert.-butylester zu 1,4 g 45 tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-Cog-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid umgesetzt. Diese Substanz wurde analog Beispiel 23 (b) über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung zu 1,0 g tBuOOC-

CH<sub>2</sub>-(D,L)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-hydroacetat umgesetzt;  
FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 558.

Beispiel 60

5 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-cyclooctylglycyl-  
prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

700 mg (1,13 mMol) der Verbindung aus Beispiel 59 wurden durch  
Spaltung des tert.-Butylesters in DCM bei 0°C mit hydrochlorid-Gas  
10 innerhalb von 2 h zu 600 mg HOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-  
Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt: FAB-MS  
(M+H<sup>+</sup>): 502.

Beispiel 61

15 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-diphenylalanyl-prolin-(2-  
methoxy-4-amidino)-benzylamid:

1,6 g (3,1 mMol) H-(D,L)-Dpa-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydro-  
chlorid, welches man durch Schutzgruppenspaltung aus der entspre-  
20 chenden Boc-geschützten Verbindung (Beispiel 36) erhielt, wurde  
mit 3,1 mMol Bromessigsäure-tert.-butylester analog Beispiel 56  
zu 0,6 g tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-Dpa-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydroch-  
lorid umgesetzt; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 597.

25 Diese 0,6 g des Nitrils wurden nach bekanntem Verfahren zunächst  
mit H<sub>2</sub>S zum Thioamid und dann mit Methyljodid und anschließend  
Ammoniumacetat zum Amidin-hydrojodid umgesetzt. Das Produkt wurde  
säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: DCM/20 %  
MeOH/5 % HOAc (50 %ig)) gereinigt und mittels eines Ionenaustau-  
30 schers (IRA 420) das Jodid gegen Acetat ausgetauscht;  
FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 614.

Der tert.-Butylester wurde analog Beispiel 56 zu 0,25 g  
HOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-Dpa-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid  
35 (Reinheit: 91 % - HPLC) gespalten, FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 558; Nebenpro-  
dukte FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 572 und 600

Beispiel 62

40 Benzylloxycarbonyl-(D)-(tert.-butyl)-seryl-prolin-(2-methoxy-4-  
amidino)-benzylamid:

Die Herstellung ist in Beispiel 44 beschrieben.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ in ppm): 8,60 und 8,05 (m, 1H, NH (2 Rotamere)), 7,65 und 7,50 (d, 1H, NH (2 Rotamere)), 7,40-7,15 (8H), 4,95-4,70 (2d, 2H), 4,45-4,10 (4H), 3,90 (s, 3H), 3,75-3,65 (2H), 3,55-3,35 (4H), 1,10 (s, 9H).

5

**Beispiel 63**

**N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-Cyclohexylalanyl-piperidin-2-carbonsäure-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:**

10 4,0 g (7,6 mMol) Boc-(D)-Cha-Pic-(2-MeO-4-CN)-benzylamid (Beispiel 48) wurden, nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe, analog Beispiel 56 mit Bromessigsäure-tert.-butylester zu 4,0 g rohem tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Pig-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid umgesetzt. Die Substanz wurde analog Beispiel 23 (b), weiter über die 15 Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung des tert.-Butylesters zu 1,8 g rohem HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Pic-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt. Ein Teil der Substanz wurde mittels MPLC gereinigt; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 502

20 Beispiel 64

**N-Benzyl-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:**

2,7 g (6,8 mMol) H-(D)-Chg-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid wurden mit 25 6,8 mMol Benzylbromid bei 60°C in 40 ml Ethanol während 4 h und anschließender Reinigung zu 0,6 g Ph-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrobromid umgesetzt. Analog Beispiel 23 (b) wurde die Substanz weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung zu 0,20 g 30 Ph-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-hydroacetat (Reinheit: 95,6 % - HPLC) umgesetzt; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 506.

**Beispiel 65**

**N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(2-hydroxy-4-amidino)-benzylamid:**

1,8 g (3,1 mMol) Boc-(D)-Chg-Pro-(2-BnO-4-CN)-benzylamid wurden in 35 ml DCM und 35 ml Trifluoressigsäure 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgezogen, das Produkt erneut in DCM aufgenommen und mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung schwach alkalisch gestellt. Nach dem Trocknen der DCM-Phase wurde das Lösungsmittel abgezogen. Man erhielt das H-(D)-Chg-Pro-(2-BnO-4-CN)-benzylamid in quantitativer Ausbeute. Diese Substanz wurde, analog Beispiel 56 mit 3,1 mMol Bromessigsäure-tert.-butylester umgesetzt und anschließend 40 säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: DCM/5 % MeOH) gereinigt. Es wurden 1,35 g t-BuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-(2-BnO-4-CN)-benzylamid isoliert. Die nachfolgenden Umsetzungen mit Hydroxyl- 45

amin und Raney-Nickel/H<sub>2</sub> analog Beispiel 23 (b) ergaben nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel: DCM/15 % MeOH/3,5 % HOAc (50 %ig)), 0,9 g t-BuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-(2-BnO-4-amidino)-benzylamid-dihydroacetat. Die O-Benzyl-5 gruppe wurde hydrogenolytisch in MeOH mit Pd/10 % C/H<sub>2</sub> bei RT abgespalten und anschließend die tert.-Butylestergruppe analog Beispiel 56 zur Carbonsäure umgesetzt. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel: DCM/20 % MeOH/5 % HOAc) 0,24 g HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-(2-OH-4-10 amidino)-benzylamid-dihydrochlorid mit einer Reinheit von 94 % (HPLC); FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 460.

#### Beispiel 66

15 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolin-(2-hydroxy-4-amidino)-benzylamid:

2,4 g (4,1 mMol) Boc-(D)-Cha-Pro-(2-BnO-4-CN)-benzylamid, welches man durch Kondensation von Boc-(D)-Cha-OH und H-Pro-(2-BnO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid analog Beispiel 23 (b) erhalten hatte, 20 wurden entsprechend dem in Beispiel 65 beschriebenen Verfahren über mehrere Stufen zu 0,6 g HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Pro-(2-OH-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 474.

#### Beispiel 67

25 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(2-chlor-4-amidino)-benzylamid:

3,3 g (7,51 mMol) H-(D)-Chg-Pro-(2-Cl-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid, welches man durch Kondensation von Boc-(D)-Chg-Pro-OH mit 30 (2-Cl-4-CN)-benzylamin-hydrochlorid und anschließender Spaltung der Boc-Schutzgruppe erhalten hatte, wurden analog Beispiel 56 mit Bromessigsäure-tert.-butylester zu 2,1 g tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-(2-Cl-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid umgesetzt; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 517.

35

Diese 2,1 g wurden analog Beispiel 23 (b) weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung zu 1,0 g des entsprechenden Amidin-hydroacetats (Reinheit: 99 % - HPLC) und nach Spaltung des tert.-Butylesters zu 0,6 g HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-(2-Cl-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 478.

## Beispiel 68

N- (Hydroxycarbonyl-methylen) - (D,L) - (tetrahydropyran-4-yl) - alanyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

## 5 (a) Boc-(D,L)-Thpa-pro-(6-CN)-3-picolylamid:

4,70 g (17,2 mMol) Boc-(D,L)-Thpa-OH wurden in 60 ml DCM und 11,8 ml DIPEA bei -5°C mit 4,90 g (17,2 mMol) H-Pro-(6-carboxamido)-3-picolylamid und 14 ml PPA (50 %ige Lösung in Essigester) 5 min und weitere 2 h bei 0°C gerührt. Die DCM-Phase wurde mit NaHSO<sub>4</sub>-Lösung, dann mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Man zog das Lösungsmittel vollständig ab und erhielt 6,33 g Boc-(D,L)-Thpa-Pro-(6-carboxamido)-3-picolylamid, welches anschließend in 50 ml DCM und 5,4 ml DIPEA bei 0°C innerhalb 2 h mit 2,0 ml TEAA zu 5,5 g gewünschtem Produkt umgesetzt wurde.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sup>6</sup>, δ in ppm): 8,65 (1H, Aromaten-H), 8,50 und 8,20 (1H, NH, 2 Diastereomere), 8,05-7,80 (2H, Aromaten-H), 7,12 und 7,02 (1H, NH, 2 Diastereomere), 4,5-4,2 (4H, CH<sub>2</sub> und 2 CH), 3,9-3,1 (6H, 3 CH<sub>2</sub>), 2,2-1,0 (20H, 5 CH<sub>2</sub>, CH und Boc)

20 (b) tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-Thpa-Pro-(6-CN)-3-picolylamid:

25 5,5 g (11,3 mMol) der vorhergehenden Verbindung (a) wurden in 60 ml Isopropanol, die 57 mMol HCl enthielten, bei 50°C in 1,5 h quantitativ zu H-(D,L)-Thpa-Pro-(6-CN)-3-picolylamid-hydrochlorid umgesetzt. Man nahm das Hydrochlorid in 80 ml DCM auf, gab 8,6 ml DIPEA hinzu und rührte die Reaktionsmischung nach Zugabe von 1,63 ml (11,3 mMol) Bromessigsäure-tert.-butylester 3 Tage bei RT. Danach wurde die Lösung nacheinander auf 5%iger Zitronensäure, NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. 35 Nach Abziehen des Lösungsmittels erhielt man 4,2 g tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-Thpa-Pro-(6-CN)-3-picolylamid.

(c) HOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-Thpa-Pro-(6-am)-3-picolylamid:

40 4,2 g (8,4 mMol) der vorhergehenden Verbindung (b) wurden in 75 ml DCM/MeOH 1:1 mit 584 mg (8,4 mMol) Hydroxylamin Hydrochlorid und 8,6 ml DIPEA 5 h bei 40°C und weitere 12 h bei RT gerührt. Man gab bis zum Erreichen eines pH-Wertes von 5-6 verdünnte Essigsäure hinzu und extrahierte das Produkt mit 45 DCM. Es wurden nach dem Trocknen und Abziehen des Lösungsmittels 4,1 g des entsprechenden Hydroxyamidins erhalten. Dieses wurde in 100 ml Methanol und einem Äquivalent Essig-

säure in Gegenwart von 250 mg Pd/C (10%-ig) bei RT bis zur Aufnahme der erforderlichen Menge Wasserstoff hydriert. Man filtrierte den Katalysator ab und erhielt nach Abziehen des Lösungsmittels 4,2 g rohes  $t$ BuOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-Thpa-

5 Pro-(6-am)-3-picolylamid-hydroacetat, welches säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: DCM/20 % MeOH 3,5 % HOAc (50%-ig)) gereinigt wurde. Aus 1,6 g des gereinigten Materials erhielt man nach der Spaltung des tert.-Butylesters in DCM bei 0°C mit HCl-Gas 1,4 g HOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-Thpa-

10 Pro-(6-am)-3-picolylamid-dihydrochlorid mit einer Reinheit > 99 % (HPLC); FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 461.

## Beispiel 69

15 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-(tetrahydropyran-4-yl)-glycyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

8,2 g (17,4 mMol) Boc-(D,L)-Thpg-Pro-(6-CN)-3-picolylamid, welches analog Beispiel 68 aus Boc-(D,L)-Thpg-OH und H-Pro-(6-carboxamido)-3-picolylamid hergestellt worden war, setzte 20 man nach den in Beispiel 68 beschriebenen Verfahren zu 0,4 g HOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-Thpg-Pro-(6-am)-3-picolylamid-dihydrochlorid, mit einer Reinheit von 93 % (HPLC), um; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 447.

## Beispiel 70

25 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-(4-methylcyclohexyl)-glycyl-prolin-(6-amido)-3-picolylamid-dihydrochlorid:

Analog Beispiel 68 wurde ausgehend von Boc-(D,L)-(4-Me)Chg-OH (Herstellung s. Eduktsynthesen) zunächst mit H-30 Pro-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico zu Boc-(D,L)-(4-Me)Chg-Pro-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico gekuppelt, die primäre Amidfunktion zum Nitril dehydratisiert, anschließend die Boc-Schutzgruppe abgespalten und die freie Aminofunktion mit Bromessigsäuretertiärbutylester alkiliert. Die Nitrilfunktion in  $t$ BuOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-(4-Me)Chg-Pro-35 NH-3-(6-CN)-pico wurde über das Hydroxyamidin in die Amidin gruppe überführt und anschließend spaltete man den *t*-Butylester mit HCl. Das Endprodukt erhielt man nach Aufreinigung als kristallines weißes Pulver.  
FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 459.

40

## Beispiel 71

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-(4-isopropyl-cyclohexyl)-glycyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid-dihydrochlorid:

45 Analog Beispiel 68 wurde ausgehend von Boc-(D,L)-(4-iPr)Chg-OH (Herstellung s. Eduktsynthesen) zunächst mit H-Pro-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico zu Boc-(D,L)-(4-iPr)Chg-Pro-

NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico gekuppelt, die primäre Amidfunktion zum Nitril dehydratisiert, anschließend die Boc-Schutzgruppe abgespalten und die freie Aminofunktion mit Bromessigsäuretertiärbutylester alkyliert. Die Nitrilfunktion in tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-(4-iPr)Chg-Pro-  
 5 NH-3-(6-CN)-pico wurde über das Hydroxyamidin in die Amidingruppe überführt und anschließend spaltete man den t-Butylester mit HCl. Das Endprodukt erhielt man nach Aufreinigung als kristallines weißes Pulver.  
 FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 487.

16

## Beispiel 72

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-(4-tert.-butyl-cyclohexyl)-glycyl-prolin-(6-amido)-3-picolylamid-dihydrochlorid:

15 Analog Beispiel 68 wurde ausgehend von Boc-(D,L)-(4-tBu)Chg-OH (Herstellung s. Eduktsynthesen) zunächst mit H-Pro-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico zu Boc-(D,L)-(4-tBu)Chg-Pro-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico gekuppelt, die primäre Amidfunktion zum Nitril dehydratisiert, anschließend die Boc-Schutzgruppe abgespalten und  
 20 die freie Aminofunktion mit Bromessigsäuretertiärbutylester alkyliert. Die Nitrilfunktion in tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-(4-tBu)Chg-Pro-NH-3-(6-CN)-pico wurde über das Hydroxyamidin in die Amidingruppe überführt und anschließend spaltete man den t-Butylester mit HCl. Das Endprodukt erhielt man nach Aufreinigung als kristallines  
 25 weißes Pulver.  
 FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 501.

## Beispiel 73

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-(3,3-dimethyl-cyclohexyl)-glycyl-prolin-(6-amido)-3-picolylamid-dihydrochlorid:

Analog Beispiel 68 wurde ausgehend von Boc-(D,L)-(3,3-Me<sub>2</sub>)Chg-OH (Herstellung s. Eduktsynthesen) zunächst mit H-Pro-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico zu Boc-(D,L)-(3,3-Me<sub>2</sub>)Chg-Pro-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico gekuppelt, die primäre Amidfunktion zum Nitril dehydratisiert, anschließend die Boc-Schutzgruppe abgespalten und die freie Aminofunktion mit Bromessigsäuretertiärbutylester alkyliert. Die Nitrilfunktion in tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-(3,3-Me<sub>2</sub>)Chg-Pro-NH-3-(6-CN)-pico wurde über das Hydroxyamidin in die Amidingruppe überführt und anschließend spaltete man den t-Butylester mit HCl. Das Endprodukt erhielt man nach Aufreinigung als kristallines weißes Pulver.  
 FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 473.

## Beispiel 74

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-(tert.-butyl)-seryl-prolin-(6-amido)-3-picolylamid-acetat:

5 Analog Beispiel 68 wurde ausgehend von Z-(D)-Ser(tBu)-OH zunächst mit H-Pro-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico zu Z-(D)-Ser(tBu)-Pro-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico gekuppelt, die Z-Schutzgruppe hydrogenolytisch abgespalten, die freie Aminofunktion zunächst mit Bromessigsäurebenzylester alkyliert und anschließend mit Z-Cl zum BuOOC-

10 CH<sub>2</sub>-(Z)-(D)-Ser(tBu)-Pro-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico umgesetzt. Nach Dehydratisierung der Amid- zur Nitrilfunktion wurde diese über das Hydroxyamidin hydrogenolytisch in die Amidingruppe überführt, wobei gleichzeitig die Benzyl- und die Z-Gruppe abgespalten wurden. Das Endprodukt erhielt man nach Aufreinigung als weißes

15 amorphes Pulver, FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 449.

## Beispiel 75

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-Cyclopentylglycyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid-dihydrochlorid:

20 Analog Beispiel 68 wurde ausgehend von Boc-(D,L)-Cpg-OH (Herstellung s. Eduktsynthesen) zunächst mit H-Pro-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico zu Boc-(D,L)-Cpg-Pro-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico gekuppelt, die primäre Amidfunktion zum Nitril dehydratisiert, anschließend die Boc-Schutzgruppe abgespalten und die freie Aminofunktion mit Bromessigsäuretertiärbutylester alkyliert. Die Nitrilfunktion in tBuOOC-

25 CH<sub>2</sub>-(D,L)-Cpg-Pro-NH-3-(6-CN)-pico wurde über das Hydroxyamidin in die Amidingruppe überführt und anschließend spaltete man den t-Butylester mit HCl. Das Endprodukt erhielt man nach Aufreinigung

30 als kristallines weißes Pulver.

FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 431.

## Beispiel 76

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-(1-tetralinyl)-glycyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid-dihydrochlorid:

Analog Beispiel 68 wurde ausgehend von Boc-(D,L)-(1-Tetralinyl)Gly-OH (Herstellung s. Eduktsynthesen) zunächst mit H-Pro-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico zu Boc-(D,L)-(1-Tetralinyl)Gly-

40 Pro-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico gekuppelt, die primäre Amidfunktion zum Nitril dehydratisiert, anschließend die Boc-Schutzgruppe abgespalten und die freie Aminofunktion mit Bromessigsäuretertiärbutylester alkyliert. Die Nitrilfunktion in tBuOOC-

45 CH<sub>2</sub>-(D,L)-(1-Tetralinyl)Gly-Pro-NH-3-(6-CN)-pico wurde über das Hydroxyamidin in die Amidingruppe überführt und anschließend spaltete man den t-Butylester mit HCl. Das Endprodukt erhielt man

nach Aufreinigung als kristallines weißes Pulver;  
FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 493

Beispiel 77

5 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-(2-norbornyl)-glycyl-prolin-(6-amidino)-3-picollylamid-dihydrochlorid:

Analog Beispiel 68 wurde ausgehend von Boc-(D,L)-(2-Norbornyl)Gly-OH (Herstellung s. Eduktsynthesen) zu 10 nächst mit H-Pic-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico zu Boc-(D,L)-(2-Norbornyl)Gly-Pro-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico gekuppelt, die primäre Amidfunktion zum Nitril dehydratisiert, anschließend die Boc-Schutzgruppe abgespalten und die freie Aminofunktion mit Bromessigsäuretertiärbutylester alkyliert. Die Nitrilfunktion in 15 tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-(2-Norbornyl)Gly-Pro-NH-3-(6-CN)-pico wurde über das Hydroxyamidin in die Amidingruppe überführt und anschließend spaltete man den t-Butylester mit HCl. Das Endprodukt erhielt man nach Aufreinigung als kristallines weißes Pulver, FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 457.

20

Beispiel 78

N-(t-Butoxycarbonylmethyl)-(D) bzw. (L)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-glycyl-pipecolinsäure-(6-amidino)-3-picollylamid:

25 (a) Kupplung von Boc-(D,L)-Thpg-OH mit (L)-Pipecolinsäuremethylester-hydrochlorid

(b) Verseifung mit 1N Lithiumhydroxid

30 (c) Kupplung der Dipeptidsäure mit 6-Carboxyamido-3-picollyamin-dihydrochlorid

(d) Dehydratisierung der Carboxyamidogruppe mit Trifluoressigsäureanhydrid zum Nitril

35

(e) Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit isopropanolischer Salzsäure

40 (f) Alkylierung des Thpg-Stickstoffs mit Bromessigsäure-t-butylester

(g) Addition von Hydroxylamin an die Cyanogruppe

45 (h) Katalytische Hydrierung des N-Hydroxyamidins mit Pd/C in Methanol

(i) Trennung der Diastereomeren mittels präparativer Dickschicht-chromatographie, Fließmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/50\%$ ige Essigsäure (24/6/1,5).

Acetat des Isomers I:

5 Weiße Kristalle,  $\text{Fp}$  168-170°C (Zers.),  
Rf 0,21; FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 517.

Acetat des Isomers II:

Weiße Kristalle,  $\text{Fp}$  97-98°C (Zers.),  
Rf 0,16; FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 517.

10

Beispiele 79 und 80

25 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D) bzw. (L)-(tetrahydro-pyran-4-yl)glycyl-pipercolinsäure-(6-amidino)-3-picollylamid:

15 Die getrennten Diastereomeren von Beispiel 78, Stufe (i) wurden mit Trifluoressigsäure zu den Trifluoracetaten der Carbonsäuren verseift und durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Methanol/25%ige wäsr.  $\text{NH}_3$ , 25/1) in die freien Betaine überführt.

20 Isomer I:  $\text{Fp}$  157-160°C (Zers., Rf 0,28 (Fließmittel:  $\text{MeOH}/25\%$ iges wäsr.  $\text{NH}_3$ , 50 (2,5); FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 461. Isomer II:  $\text{Fp}$  132-135°C (Zers., Rf 0,24; FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 461.

Beispiel 81

25 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-(tetrahydropyran-4-yl)-glycyl-1,3-oxazolidin-4-carbonsäure-(6-amidino)-3-picollylamid:

6,1 g (12,9 mMol) Boc-(D,L)-Thpg-Oxp-(6-CN)-3-picollylamid, welches analog Beispiel 68 aus Boc-(D,L)-Thpg-OH und

30 H-Oxp-(6-carboxamido)-3-picollylamid hergestellt worden war (s. hierzu auch Beispiel 98), setzte man nach den in Beispiel 68 beschriebenen Verfahren zu 0,2 g  $\text{HOOC-CH}_2$ -(D,L)-Thpg-Oxp-(6-CN)-3-picollylamid-dihydrochlorid, mit einer Reinheit von 95,6 %, um;

35 FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 449.

Beispiel 82

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-1,3-thiazolidin-4-carbonsäure-(6-amidino)-3-picollylamid:

40

(a) 10,0 g Boc-Thia-OH und 10,6 g 3-Aminomethyl-6-amido-pyridin x 2 HCl wurden entsprechend Beispiel 23 und 12,9 g Boc-Thia-NH-3-(6-amido)-pico umgesetzt. FAB-MS ( $\text{M}^+$ ): 366

45

(b) 12,5 g Boc-Thia-NH-3-(6-amido)-pico wurde mit TFA/DCM entschützt. Nach der Aufarbeitung verblieben 14,9 g H-Thia-NH-3-(6-amido)-pico x 2 TFA. FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 267

5 (c) 6,9 g Boc-(D)-Chg und 14,5 g H-Thia-NH-3-(6-amido)-pico x 2 TFA wurden entsprechend Beispiel 23 mit PPA zu 11,7 g Boc-(D)-Chg-Thia-NH-3-(6-amido)-pico umgesetzt. FAB-MS (M<sup>+</sup>): 505

10 (d) 11,5 g Boc-D-Chg-Thia-NH-3-(6-amido)-pico wurden analog Beispiel 23 mit TFAA zu 8,6 g des Nitrils Boc-(D)-Chg-Thia-NH-3-(6-CN)-pico umgewandelt. FAB-MS (M<sup>+</sup>): 487

15 (e) 8,5 g Boc-(D)-Chg-Thia-NH-3-(6-CN)-pico wurde mit TFA/DCM zu 9,9 g H-(D)-Chg-Thia-NH-3-(6-CN)-pico x 2 TFA umgesetzt. FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 388

20 (f) 9,5 g Boc-(D)-Chg-Thia-NH-3-(6-CN)-pico x 2 TFA wurden mit 3,6 g Bromessigsäure-t-butylester entsprechend Beispiel 68 zu 5,6 g t-BuOOCCH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Thia-NH-3-(6-CN)-pico umgesetzt. FAB-MS (M<sup>+</sup>): 501

25 (g) 5,4 g t-BuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Thia-NH-3-(6-CN)-pico wurden mit (Boc)<sub>2</sub>O zu 5,1 g des entsprechenden Boc-geschützten Derivates t-BuOOCCH<sub>2</sub>-D-(Boc)Chg-Thia-NH-3-(6-CN)-pico umgewandelt. FAB-MS (M<sup>+</sup>): 602

30 (h) 5,0 g t-BuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-(Boc)Chg-Thia-NH-3-(6-CN)-pico wurde entsprechend Beispiel 1b zu Amidin umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wurden 3,5 g t-BuOOCCH<sub>2</sub>-D-(Boc)Chg-Thia-NH-3-(6-am)-pico isoliert. FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 680

35 (i) 3,3 g t-BuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-(Boc)Chg-Thia-NH-3-(6-CN)-pico wurden entsprechend Beispiel 68 zur freien Verbindung HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Thia-NH-3-(6-am)-pico entschützt. Ausbeute: 1,6 g; FAB-MS (M<sup>+</sup>): 462

#### Beispiel 83

40 N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-hydroxyamidino)-3-picolylamid:

(a) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(6-carboxyamido)-3-picolylamid:

89 g (0,251 Mol) Boc-(D)-Chg-Pro-OH und 56,2 g (0,251 Mol) 6-Carboxyamido-3-picolyamin wurden in 500 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst bzw. suspendiert. Durch Zugabe von 162,3 g (1,25 Mol) Diisopropylethylamin bei RT trat weitgehende Lösung ein. Nach Ab-  
5 kühlen auf -15°C wurden 251 ml (0,326 Mol) Propanphosphansäureanhydrid-Lösung (50%ig in Essigester) zugetropft, wobei die Reaktionstemperatur auf ca. -5°C anstieg. Man ließ 2 h bei -5°C nachrühren. Die Methylenchloridphase wurde mit Wasser, 5%iger  $\text{NaHCO}_3$ - und 0,5 N  $\text{KHSO}_4$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zur Trockene eingeengt. Man isolierte 106,5 g  
10 (87 %) weiße Kristalle,  $\text{Fp}$  133-135°C.

(b) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(6-cyano)-3-picolylamid:

15 Zu einer Lösung von 48,8 g (0,1 Mol) der vorstehenden Verbindung und 36,3 g (0,36 Mol) Triethylamin in 350 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden bei -5°C 31,5 g (0,15 Mol) Trifluoressigsäureanhydrid getropft und 15 min nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser, 5%iger  $\text{NaHCO}_3$ - und 10%iger  $\text{KHSO}_4$ -Lösung gewaschen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Methylenchlorid abdestilliert.  
20 Man isolierte 38,5 g (82 %) leicht gelbliche Kristalle. Eine aus Essigester/n-Hexan umkristallisierte Probe schmolz bei 150-151°C.

25 (c) (D)-Cyclohexyl-prolin-(6-cyano)-3-picolylamid:

Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe erfolgte mit isopropanolischer Salzsäure.

30 (d) N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-cyano)-3-picolylamid:

75 g (0,185 Mol) des aus der vorhergehenden Boc-Spaltung erhaltenen, isopropanolhaltigen Hydrochlorids wurden in 350 ml Acetonitril suspendiert und bei RT unter Rühren mit 90,8 g (0,73 Mol) Diisopropylethylamin versetzt, wobei eine klare Lösung auftrat. Anschließend tropfte man bei 20-25°C innerhalb 30 min 36 g (0,184 Mol) Bromessigsäure-t-butylester zu und ließ 2 Tage bei RT nachröhren. Danach waren im DC nur noch geringe Mengen an Ausgangsverbindung und Spuren des Bis-alkylierungsprodukts erkennbar (DC:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Aceton/MeOH, 45/5/2).

Zur Isolierung wurde das Acetonitril und überschüssiges DIPEA im Vakuum bei 40°C weitgehend abdestilliert, der Rückstand in 280 ml MTB und 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit 100 ml Wasser extrahiert und anschließend 2x mit je 50 ml Wasser gewaschen.

5

Zur Entfernung der restlichen Ausgangsbasis wurde die organische Phase mit einer Lösung von 0,9 g Amidosulfonsäure ( $\geq 0,05$  Äquiv. Ausgangsbasis) in 10 ml Wasser extrahiert.

Nach zweimaligem Waschen mit 30 ml Wasser und 5%iger

10

NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend bei 40°C das Lösungsmittel abdestilliert.

15

Der zähe, ölige Rückstand wurde in einem Gemisch aus 100 ml MTB und 200 ml (i-Pr)<sub>2</sub>O gelöst, mit 2 ml Wasser versetzt und unter leichtem Erwärmen bis zum Auftreten einer klaren Lösung gerührt. Aus dieser Lösung schied sich innerhalb 1 h ein dicker Kristallbrei aus, der abgesaugt und mit wenig kaltem MTB-/(i-Pr)<sub>2</sub>O-Gemisch gewaschen wurde.

20

Man isolierte 70,9 g (79,3 % d.Th.) weiße Kristalle,

Fp 89-91°C

DC: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton/MeOH, 45/5/2 bzw. MTB/EtOH, 45/5

25

(e) N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-proline-(6-hydroxy-amidino)-3-picolylamid:

30

50 g (0,72 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid wurden in 800 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> suspendiert, beim Rühren mit 92,8 g (0,85 Mol) Diisopropyl-ethylamin versetzt und 30 min bei RT gerührt. Dazu gab man 180 g (0,37 Mol) Nitrilverbindung und ließ über Nacht röhren. Die Reaktionslösung wurde 3x mit 150 ml Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Methylenchlorid abdestilliert.

35

Der zähe, ölige Rückstand wurde mit 600 ml Essigester versetzt und erwärmt, wobei sich rasch das Hydroxyamidin als weißer Kristallbrei abschied. Nach 30 min wurde abgesaugt, mit kaltem Essigester und zuletzt mit n-Hexan gewaschen. Es wurden 175 g (91 % d. Th.) weiße Kristalle, Fp 154-156°C, erhalten.

40

In der Mutterlauge verblieben 10 g amorpher gelblicher Rückstand, der weitgehend aus Hydroxyamidin bestehend.

## Beispiel 84

N-(Benzylloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-hydroxyamidino)-3-picollylamid:

5 Die Verbindung wurde analog Beispiel 83 erhalten, wobei die Stufe (d) mit Bromessigsäure-benzylester alkyliert wurde. Weiße Kristalle, Fp 124-125°C; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 551.

## Beispiel 85

10 N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin(6-methoxycarbonyl-amidino)-3-picollylamid:

(a) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(6-methoxycarbonyl-amidino)-3-picollylamid:

15

In eine Suspension von 5,47 g (10 mMol) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(6-amidino)-3-picollylamid-acetat in 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde bei 0°C unter kräftigem Rühren eine Lösung von 0,5 g (12,5 mMol) NaOH in 4 ml Wasser zugefügt. Nach 5 min Rühren

20

hatte sich ein klares Zwischenphasensystem ausgebildet, in das gleichzeitig Lösungen von 0,9 g (9,5 mMol) Chlorameisen-säuremethylester in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und von 0,6 g NaOH in 7 ml Wasser zugetropft wurden.

25

Nach 10 min wurde mit Wasser, 5%iger Zitronensäure- und 7%iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockene eingeengt. Man isolierte 4,8 g eines schaumartigen, DC reinen (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton/Methanol, 45/5/3) Rückstands.

30

(b) (D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(6-methoxycarbonyl-amidino)-3-picollylamid:

Die vorstehende Verbindung (8,8 mMol) wurde in 35 ml Tri-fluoresigsäure gelöst und nach 5 min im Vakuum eingeengt.

35

Der Rückstand wurde mit Ether behandelt, wobei sich ein weißes Pulver ausbildete, das in 100 ml CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> gelöst und mit 30 ml 1 N NaOH geschüttelt wurde. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Erneutes Behandeln des Rückstandes mit Ether gab 3,5 g weißes Kristall-pulver (DC: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/50%ige Essigsäure, 40/10/2,5).

(c) N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-methoxycarbonyl-amidino)-3-picollylamid

45

Die vorstehende Verbindung (7,4 mMol) wurde in 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit 2,9 g (22,2 mMol) Diisopropylethylamin und 1,2 g (7,4 mMol) Bromessigsäure-methylester versetzt. Nach

Stehen über Nacht wurde die Lösung eingeengt, der Rückstand in 90 ml Essigester aufgenommen und mit Wasser, 5%iger Zitronen- und 5%iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, getrocknet und abdestilliert.

5

Der Rückstand wurde mit 50 ml Ether versetzt, durch Zugabe von wenig Essigester und 0,1 ml Wasser in Lösung gebracht und über Nacht stehen gelassen. Das ausgefallene Kristallisat wurde abgesaugt und aus Essigester umkristallisiert. Man isolierte 22,4 g (63 %) weiße Kristalle, Fp 95-97°C; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 517.

10

Beispiel 86

N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-(t-butyl)glycyl-pipecolinsäure-(6-amidino)-3-picollylamid:

Ausgehend von Boc-t-Butylglycin und Pipecolinsäuremethylesterhydrochlorid wurde analog Beispiel 78 die Titelverbindung erhalten. Acetat: Weiße Kristalle, Fp 170-171°C (Zers.);

20 FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 489.

25

Der vorstehende t-Butylester wurde mit Trifluoressigsäure gespalten und durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Methanol/konz. NH<sub>3</sub>, 25/1) in das Betain umgewandelt. Weiße Kristalle, Fp 145-147°C (Zers.); FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 433.

30

Beispiel 88

N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-(neo-pentyl)glycyl-pipecolinsäure-(6-amidino)-3-picollylamid:

35 Ausgehend von Boc-neo-pentylglycin und Pipecolinsäuremethylesterhydrochlorid wurde analog Beispiel 78 die Titelverbindung erhalten. Acetat: Weiße Kristalle, Fp 154-155°C; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 503.

Beispiel 89

40 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-(neo-pentyl)glycyl-pipecolinsäure-(6-amidino)-3-picollylamid:

Die Verbindung wurde analog Beispiel 87 aus dem vorstehenden t-Butylester erhalten, weiße Kristalle, Fp 176-177°C (Zers.);

45 FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 477.

## Beispiel 90

N-(Hydroxycarbonyl-ethylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-amidino)-3-picollylamid:

5 Zu einer Lösung von 7,38 g (20 mMol) D-Cyclohexylglycyl-prolin-(6-cyano)-3-picollylamid (Beispiel 83, Stufe c) in 45 ml Ethanol gab man 2,6 g (20 mMol) Acrylsäure-t-butylester und erwärmt 40 h auf 45-60°C. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt  
10 (Eluent:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Aceton/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 45/5/3). Man isolierte 7,5 g (75 %) eines schwach gelblichen Schaumes; FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 498.

Dieser wurde analog Beispiel 83 und 102 in das Amidin überführt, anschließend mit Trifluoressigsäure die tert.-Butylgruppe abgespalten und mit Ammoniak das Betain freigesetzt. Amorphes Pulver; 15 FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 459.

## Beispiel 91

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-(3,4,5-trimethoxy)-phenylalanyl-prolin-(6-amidino)-3-picollylamid-acetat:

Analog Beispiel 68 wurde ausgehend von Boc-(D,L)-(3,4,5-trimethoxy)Phe-Pro-NH-3-(6-CN)-pico (Beispiel 29) zunächst die Boc-Schutzgruppe abgespalten, das freie Amin mit Bromessigsäure-25 tert.butylester alkyliert, die Nitrilgruppe über das Hydroxyamidin in das Amidin überführt, der tert. Butylester gespalten und das Rohprodukt mittels MPLC über eine RP-Säule gereinigt und die Lösungen lyophilisiert. Man erhielt HOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-(3,4,5-trimethoxy)Phe-Pro-NH-3-(6-am)-pico-acetat als amorphes Pulver.  
30 FAB-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 543

## Beispiel 92

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-Cyclohexylalanyl-prolin-(6-amidino-2-methyl)-picollylamid:

35

a) Darstellung von Boc-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me)-pico:

6,6 g Boc-(D)-Chg-Pro-OH (18,05 mMol) wurden zusammen mit 40 4,0 g 2-Methyl-3-picollyamin (20,5 mMol, Herstellung s. Arch. Pharm 308 (1975) 969-76) und 14 ml DIPEA (81,8 mMol) in 200 ml DCM vorgelegt, auf 5°C abgekühlt und bei dieser Temperatur 18,8 ml 50 %ige Propanphosphonsäureanhydrid-Lösung in Essigester (23,92 mMol) zugetropft. Nach Erwärmen auf 45 Raumtemperatur ließ man 1 h nachreagieren und konzentrierte anschließend im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in Essigester aufgenommen, die Essigesterphase ca. 10 mal mit Wasser extra-

hiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Durch Ausröhren des Rückstandes mit Diisopropylether erhielt man 7,4 g (87 %) Boc-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me)-pico als weiße Festsubstanz.

5

b) Darstellung von H-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me)pico:

8,0 g Boc-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me)-pico (17,0 mMol) wurden in 35 ml DCM und 35 ml etherischer Salzsäure (> 3 M) 2 h bei Raumtemperatur gerührt, im Vakuum einrotiert, mehrfach mit Methanol/DCM kodestilliert und der Rückstand aus Ether ausgerührt. Man erhielt 7,5 g (100 %) H-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me)-pico x 2 HCl als weiße Festsubstanz.

15 15 c) Darstellung von tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me)-pico:

9,7 g H-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me)-pico x 2HCl (21,79 mMol) wurden zusammen mit 11,26 g (14,9 ml) DIPEA (81,16 mMol) und 4,89 g (3,69 ml) Bromessigsäure-tert.-butylester (25,0 mMol) in 150 ml DCM (getrocknet über Molsieb) 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Da laut DC noch Edukt vorhanden war, wurden noch 0,4 ml Bromessigsäure-tert.-butylester und 1,5 ml DIPEA zugegeben und weitere 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung zunächst im Wasserstrahlvakuum dann bei 1 mbar bei max. 40°C einkonzentriert. Der Rückstand wurde mit Ether ausgerührt, abfiltriert und mit Ether gewaschen. Nach Aufnahme des Kristallisats in Wasser wurde bei pH 7,5 mehrfach mit Essigester extrahiert, diese Essigesterextrakte zusammen mit dem obigen Etherfiltrat vereinigt, getrocknet und im Vakuum einrotiert. Nach Aufnahme des Rückstandes in Ether wurde etherische Salzsäure bis zu pH 3 zugesetzt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, gut mit Ether gewaschen und noch 2 mal mit Ether ausgerührt. Man erhielt 9,3 g (82 %) tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me)-pico x HCl als weiße Festsubstanz.

d) Darstellung von t-BuOOC-CH<sub>2</sub>-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me)-pico:

40 9,8 g tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me)-pico x HCl (18,66 mMol) wurden zusammen mit 18,66 g (Boc)<sub>2</sub>O (18,66 mMol) in 160 ml DCM vorgelegt, innerhalb von 5 min mit 5,3 g (7,03 ml) DIPEA (41,05 mMol) versetzt und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Nach weiterer Zugabe von DCM wurde mit 0,5 M HCl-Lösung gewaschen, bis im DCM kein DIPEA mehr vorhanden war (DC-Kontrolle), über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert.

Durch Säulenchromatographie auf Kieselgel mit DCM und 0-5 % Methanol erhielt man 5,9 g (54 %) tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me)-pico als weiße Festsubstanz.

5 e) Darstellung von tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-1-Oxo)-pico:

5,9 g tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me)-pico (10,12 mMol) wurden zusammen mit 9,99 g 70 %iger m-Chlorperbenzoessäure (10,5 mMol) in 200 ml DCM 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde Ammoniakgas bis zur Sättigung eingeleitet, 1 h bei Raumtemperatur gerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit DCM gewaschen und das Filtrat nochmals mit Ammoniak gesättigt. Danach wurde die DCM Phase 3 mal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 6,1 g (100 %).

f) Darstellung von tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-1-MeO)-pico<sup>⊖</sup>·CH<sub>3</sub>OSO<sub>3</sub><sup>⊖</sup>:

6,1 g tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-1-Oxo)-pico (10,12 mMol) wurden in 25 ml DCM gelöst und mit 28 ml einer 5 %igen Dimethylsulfatlösung in DCM versetzt. Nach 5 h Rühren bei 40°C und Stehenlassen über Nacht bei RT wurde auf 100 ml DCM verdünnt, rasch 3 mal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Das erhaltene tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-1-MeO)-pico<sup>⊖</sup>·CH<sub>3</sub>OSO<sub>3</sub><sup>⊖</sup> wurde als Rohprodukt in der nachfolgenden Umsetzung eingesetzt.

g) Darstellung von tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-6-CN)-pico:

Das aus der obigen Umsetzung erhaltene Rohprodukt von tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-1-MeO)-pico<sup>⊖</sup>·CH<sub>3</sub>OSO<sub>3</sub><sup>⊖</sup> wurde innerhalb von 20 min zu einer Lösung von 1,1 g Natriumcyanid (21,3 mMol) in 50 ml DMF getropft, wobei die Temperatur durch Kühlung bei 23 - 25°C gehalten wurde. Nach weiteren 20 min wurde DMF im Vakuum (1 mbar) abdestilliert, der Rückstand in Ether aufgenommen, nacheinander mit Wasser, KHSO<sub>4</sub>-Lösung (pH 2), Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, die Etherphase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert.

Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Elutionsmittel DCM mit 0-2 % MeOH) erhielt man 4,1 g Festsubstanz, welche aus Ether ausgerührt wurde.

Ausbeute: 4,1 g (66 %) tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(Boc)(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-6-CN)-pico

h) Darstellung von tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(Boc)(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-6-ham)-pico:

4,0 g tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(Boc)(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-6-CN)-pico (6,6 mMol) wurden zusammen mit 1,15 g Hydroxylaminhydrochlorid (16,52 mMol) und 5,12 g (6,78 ml) DIPEA (39,6 mMol) 10 in 75 ml DCM (getrocknet über Molsieb) 2 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von weiterem DCM wurde mit verd. Salzsäure (pH 4) gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Die erhaltenen 4,3 g Rohprodukt von tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(Boc)(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-6-ham)-pico wurden als 15 Rohprodukt in der nachfolgenden Umsetzung eingesetzt.

i) Darstellung von tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-6-am)-pico:

20 4,3 g Rohprodukt von tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-6-ham)-pico wurden in einem Gemisch von 15 ml Essigsäure und 80 ml Ethanol über Pd/C (10 %ig) mit Wasserstoff 5 h bei 50°C hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, mit Ethanol gewaschen, das Filtrat im Vakuum (1 mbar) einrotiert, der Rückstand mehrfach mit Toluol/DCM 25 kodestilliert, in 100 ml Ether aufgenommen und 3 mal mit je 4 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten Wasserphasen wurden im Vakuum (1 mbar) bei 35 - 40°C einrotiert und der Rückstand 30 mit Ethanol kodestilliert. Man erhielt 4,3 g fast reines tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-am)-pico x CH<sub>3</sub>COOH (94 % über zwei Stufen) als weiße Festsubstanz.

j) Darstellung von HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-6-am)-pico:

35 2,24 g tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-6-am)-pico x CH<sub>3</sub>COOH (3,25 mMol) wurden in 30 ml DCM zusammen mit 15 ml etherischer Salzsäure mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt, währenddessen langsam ein Feststoff ausfiel. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit heißem DCM mehrfach ausgerührt und anschließend über Kieselgel chromatographiert (Fließmittel Methanol/25 % wäßrige Ammoniaklösung im Verhältnis 95/5). Man erhielt 1,35 g (94 %) HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-6-am)-pico als weiße Festsubstanz. FAB-MS (M+H<sup>+</sup>):

## Beispiel 93

(a)  $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-CN)-pico}$ :

5        4,3 g H-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-CN)-pico (11,27 mMol) (s. Beispiel 32) und 5,3 ml Diisopropylethylamin (33,81 mMol) wurden in 50 ml Methylenechlorid vorgelegt, unter Rühren bei RT 2,16 g Bromessigsäuretertiärbutylester (11,04 mMol) zuge- tropft und über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit 10 Methylenechlorid verdünnt, zweimal mit 5%iger Zitronensäure, zweimal mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Roh- produkt wurde in Ether aufgenommen, auf 0°C abgekühlt, mit etherischer Salzsäure auf pH 1 eingestellt, das ausgefallene 15 Produkt rasch abgesaugt, mehrfach mit Ether gewaschen und getrocknet. Man erhielt 5,85 g kristallines fast reines Produkt ( $\approx$  97 % d. Theorie).

(b)  $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-CN)-pico}$ :

20       5,8 g  $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-CN)-pico-HCl}$  (11 mMol) wurden zusammen mit 2,4 g  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (11 mMol) und 4,7 ml Diiso- propylethylamin in 60 ml Methylenechlorid über Nacht bei Raum- temperatur gerührt, anschließend mit ca. 100 ml Methylen- chlorid verdünnt, dreimal mit 5%iger Zitronensäurelösung ex- trahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum einge- engt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch über Kieselgel 25 gereinigt (Elutionsmittel: Methylenechlorid mit 0 bis 5 % Me- thanol). Die Ausbeute an reinem Produkt betrug 4,1 g ( $\approx$  63 % der Theorie).

(c)  $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-CSNH}_2\text{)-pico}$ :

30       4,1 g  $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-CN)-pico}$  (6,88 mMol) wurden in 25 ml Pyridin und 12 ml Triethylamin gelöst und bei RT mit gasförmigem Schwefelwasserstoff gesät- tigt und über Nacht gerührt. Nach Durchblasen von Stickstoff wurde die Lösung weitgehend eingeengt, der Rückstand in 75 ml Essigester gelöst, nacheinander mit 5%iger Zitronensäure, 40 20%iger  $\text{NaHSO}_4$ - und zweimal mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wo- bei 4,25 g sauberes Produkt als gelbes Pulver erhalten wurde. Dieses wurde über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 45 98 % der Theorie.

(d)  $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-C(NH)SCH}_3\text{)-pico x HI}$ :

4,25 g tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-CSNH<sub>2</sub>)-pico (6,75 mMol) wurden in 75 ml Aceton gelöst, mit 4,65 ml Methyljodid versetzt und im verschlossenen Kolben über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde vollständig eingeeengt, in der minimalen Menge Essigester gelöst und in 200 ml n-Hexan unter Rühren eingetropft, der Feststoff abgesaugt und getrocknet. Es wurden 5,2 g gelbes Pulver erhalten. Ausbeute: etwa 100 % der Theorie

10 (e) tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico x CH<sub>3</sub>COOH:

5 5,2 g tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-C(NH)SCH<sub>3</sub>)-pico x HI (6,74 mMol) wurden in 11 ml Methanol gelöst, mit 10,3 ml 10%iger Ammoniumacetatlösung in Methanol versetzt, und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, vom Feststoff abgesaugt, die Lösung weitgehend einkonzentriert und in Diisopropylether eingetropft. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und getrocknet. Das fast reine Rohprodukt wurde mittels MPLC auf einer RP-Säule vollständig gereinigt. Man erhielt 2,58 g der gewünschten Verbindung als leicht gelber Feststoff. Ausbeute: 57 % der Theorie

15 (f) HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico x HCl:

20 25 2,43 g tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico x CH<sub>3</sub>COOH (3,61 mMol) wurden in 15 ml etherischer Salzsäure versetzt und 5 h bei RT gerührt. Nach Einengen im Vakuum wurde das fast saubere Rohprodukt über MPLC auf einer RP-Säule gereinigt. Man erhielt 1,77 g Endprodukt als weißes Lyophylisat. Ausbeute: 95 % der Theorie, FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 457.

#### Beispiel 94

30 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-tetrahydropyran-4-yl-alanyl-3,4-dehydronyl-3-(6-amidino)-3-picolylamid-acetat:

Analog Beispiel 68 c-k wurde ausgehend von Boc-(D,L)-Thpa-OH (Herstellung s. oben) und H-Pyr-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico-HCl (s. Bsp. 68) Boc-(D,L)-Thpa-Pyr-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico hergestellt, 40 die primäre Amidfunktion zum Nitril dehydratisiert, die endständige Boc-Schutzgruppe abgespalten, das freie Amin mit Bromessigsäure-tert.butylester alkyliert, das sekundäre Amin Boc-geschützt, die Nitrilfunktion in das Thioamid überführt, dieses zum Iminothiomethylester methyliert und mit Ammoniumacetat zum Amidin 45 umgesetzt. Nach Abspalten der Schutzgruppen mittels etherischer Salzsäure in Methylenechlorid und Reinigen des Rohproduktes über MPLC auf einer RP-Säule wurde das Diastereomerengemisch

HOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-Thpa-Pyr-NH-3-(6-am)-pico als Acetat erhalten.  
FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 459

Beispiel 95

5 N-(Isopropoxycarbonyl-methylen)-(D)cyclohexylglycyl-3,4-dehydroprolin-(6-amidino)-3-picolylamidacetat:

Analog Beispiel 93 a-j wurde Boc-Pyr-OH mit H<sub>2</sub>N-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico-HCl (Herstellung s. oben) zu Boc-Pyr-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico gekuppt, die Boc-Schutzgruppe abgespalten, die freie Aminofunktion mit Boc-(D)-Chg-OH zu Boc-(D)-Chg-Pyr-NH-3-(6-CONH<sub>2</sub>)-pico gekuppelt, die primäre Amidfunktion zum Nitril dehydratisiert, die endständige Boc-Schutzgruppe abgespalten, das freie Amin mit Bromessigsäure-tert.butylester alkyliert, das sekundäre Amin Boc-15 geschützt, die Nitrilfunktion in das Thioamid überführt, dieses zum Iminothiomethylester methyliert und mit Ammoniumacetat zum Amidin tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)(Boc)Chg-Pyr-NH-3-(6-am)-pico-HI umgesetzt. Beim Abspalten der Schutzgruppen mit isopropanolischer Salzsäure wurden zwei Produkte erhalten, welche mittels MPLC auf einer RP-20 Säule getrennt wurden. Diese waren HOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pyr-NH-3-(6-am)-pico-CH<sub>3</sub>COOH  
FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 443  
und durch Veresterung iPrOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pyr-NH-3-(6-am)-pico-CH<sub>3</sub>COOH  
25 FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 485

Beispiel 96

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)- $\gamma$ -methylcyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolin-6-amidino-picolylamid-acetat:

30 Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 93. Das diastereomere Gemisch HOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-( $\gamma$ -Me)Cha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico ließ sich mittels MPLC auf einer RP-Säule in die beiden Diastereomeren trennen. FAB-MS: (M+H)<sup>+</sup> 471.

35

Beispiel 97

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-cycloheptyl-alanyl-3,4-dehydroprolin-6-amidino-picolylamid-acetat:

40 Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 108. Das diastereomere Gemisch HOOC-CH<sub>2</sub>-(D,L)-Chea-Pyr-NH-3-(6-am)-pico ließ sich mittels MPLC auf einer RP-Säule in die beiden Diastereomeren trennen.  
FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>: 471.

## Beispiel 98

N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-(L)-1,3-oxazolidin-4-carbonsäure-(6-amidino)-3-picollylamid:

5 Ausgehend von Boc-(D)-Cyclohexylglycin, Boc-(L)-1,3-oxazolidin-4-carbonsäure (Tetrahedron 50, 13943 (1994)) und 6-Carboxyamido-3-picollyamin-dihydrochlorid wurde analog Beispiel 78 die Titelverbindung erhalten. Acetat: Weiße Kristalle, Fp 187-190°C, FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 503.

10

## Beispiel 99

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-(L)-1,3-oxazolidin-4-carbonsäure-(6-amidino)-3-picollylamid:

15 Der t-Butylester (Beispiel 98) wurde mit Trifluoressigsäure gespalten und mit Ammoniak in das Betain überführt. Weiße Kristalle, Fp 210-213°C (Zers.); FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 446.

## Beispiel 100

20 N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-(L)-1,3-oxazolidin-4-carbonsäure-(6-amidino)-3-picollylamid: Acetat: Weiße Kristalle, Fp 161-163°C (Zers.); FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 517.

## Beispiel 101

25 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-(L)-1,3-oxazolidin-4-carbonsäure-(6-amidino)-3-picollylamid: Weiße Kristalle, Fp 172-174°C; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 461.

## Beispiel 102

30 N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-amidino)-3-picollylamid:

110 g (0,212 Mol) N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-hydroxyamidino)-3-picollylamid (Beispiel 83) wurden 35 in 1,5 l Ethanol und 300 ml Eisessig gelöst, mit 1,5 g 10%iger Pd-Kohle versetzt und bei ca. 50°C (Wasserbad) 6 h hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wurde das Filtrat im Vakuum bei maximal 40°C Wasserbadtemperatur eingeengt und der Rückstand 4x nach Zusatz von jeweils 200 ml Toluol abdestilliert. Das verbleibende 40 braune Öl wurde in 400 ml Aceton gelöst, worauf sich nach Animpfen sehr rasch ein dicker Kristallbrei des Amidinacetats abschied, der nach 1 h abgesaugt und mit Aceton und zuletzt mit Ether ausgewaschen wurde.

45 Man isolierte 93 g (78 % d. Th.) Acetat, weiße Kristalle, Fp 191-194°C (Zers.); FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 501.

## Beispiel 103

N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-amidino)-3-picollylamid:

5 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexyl-prolin-(6-amidino)-3-picollylamid (WO 95/35309) wurde in methanolischer Salzsäure 12 h am Rückfluss erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Wasser gelöst und mittels eines IRA-Acetat-Ionenaustauschers in das Acetat überführt und anschließend gefriergetrocknet. Weißes Pulver. Fn 75-76°C:  
10 FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 459.

## Beispiel 104

N-(Cyclohexyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexyl-glycyl-prolin-(6-amidino)-3-picollylamid:

Die Verbindung wurde analog Beispiel 83 erhalten, wobei in Stufe (d) mit Bromessigsäure-cyclohexylester alkyliert wurde. Weißes amorphes Pulver; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 528.

20

## Beispiel 105

N,N-Bis(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexyl-glycyl-prolin-(6-amidino)-3-picollylamid:

25 Eine Lösung von N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexyl-glycyl-prolin-(6-cyano)-3-picollylamid (Verbindung 83, (Stufe d); 1,2 Äquivalente Bromessigsäure-t-butylester und Diisopropyl-ethylamin wurde 5 h auf 60-70°C erwärmt. Die Aufarbeitung und nachfolgende Überführung ins Amidin erfolgte analog Verbindung 83.  
30 Acetat: Weiße Kristalle, Fp 208-211°C (Zers.); FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 615.

## Beispiel 106

N,N-Bis(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-amidino)-3-picollylamid:

Erhalten aus Beispiel 105 durch Abspaltung der t-Butylgruppe. Weiße Kristalle, Fp 211-215°C (Zers.); FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 503.

40 Beispiel 107

N-(Carboxyamidomethylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-amidino)-3-picollylamid:

N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-pro-

45 lin-(6-amidino)-3-picollylamid (Verbindung 103) wurde in ammoniak-gesättigtem Methanol über Nacht stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde abgezogen und der Rückstand mehrmals mit Ethanol/

Toluol kodestilliert.

Acetat: Weiße Kristalle, Fp 87-89°C, FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 444.

Beispiel 108

5 N-(tert.Butylaminocarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-pro-  
lin-(6-amidino)-3-picollylamid-acetat:

Analog Beispiel 68 wurde ausgehend von H-(D)Chg-Pro-

NH-3-(6-CN)-pico (Beispiel 83) durch Alkylieren mit Chloressig-

10 Säure-tert-butylamid tBu-NH-CO-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-CN)-pico erhalten, und die Nitrifunktion über die Hydroxyamidinstufe in das Amidin überführt. Nach Reinigung mittels MPLC über RP-Säule und Lyophilisieren wurde tBuNH-CO-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico-acetat als weißes amorphes Pulver erhalten.

15 FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 500

Beispiele 109-116 wurden analog vorstehend beschriebenes Verfahren durchgeführt:

20 Beispiel 109

N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-azetidin-2-carbonsäure-(6-amidino)-3-picollylamid:

Acetat: Weiße Kristalle, Fp 176-178°C; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 487,6.

25 Beispiel 110

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-azetidin-2-carbonsäure-(6-amidino)-3-picollylamid:

Betain: Weiße Kristalle, Fp 162-164°C (Zers.), FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 431.

30 Beispiel 111

N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-pipecolinsäure-(6-amidino)-3-picollylamid:

Acetat: Weiße Kristalle, Fp 175-178°C (Zers.); FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 515,5.

35

Beispiel 112

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-pipecolinsäure-(6-amidino)-3-picollylamid:

Betain: Weiße Kristalle, Fp 128-130°C (Zers.); FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 459.

40

Beispiel 113

N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolin-(6-amidino)-3-picollylamid:

Acetat: Weiße Kristalle, Fp 83-85°C (Zers.); FAB-MS: 515 (M+H<sup>+</sup>).

45

## Beispiel 114

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-

prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

Betain: Weiße Kristalle, Fp 158-162°C (Zers.); FAB-MS: 459 (M+H<sup>+</sup>).

5

## Beispiel 115

N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-pipecolin-

säure-(6-amidino)-3-picolylamid:

Acetat: Weiße Kristalle, Fp 161-164°C (Zers.);

10 FAB-MS: 529,5 (M+H<sup>+</sup>)

## Beispiel 116

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-pipecolin-

säure-(6-amidino)-3-picolylamid:

15 Betain: Weiße Kristalle, Fp 74-76°C; FAB-MS (M+H<sup>+</sup>): 473.

## Beispiel 117

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-cyclooctylglycyl-

prolin-(2-amidino)-5-pyrimidyl-methylamid:

20

(a) 2,72 g Boc-(D,L)-Cog-OH und 6,9 g des rohen H-Pro-5-(2-CN)-pym x 2 TFA (siehe oben) wurden zusammen mit 9,8 ml DIPEA und 10,1 ml PPA (50%ig in Essigester) in 40 ml bei 0°C vereinigt. Man ließ das Reaktionsgemisch langsam innerhalb 18 h auf RT

25

kommen. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 200 ml Essigester verdünnt, die resultierende Lösung mit Wasser, 5%iger Zitronensäure und 2x mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Lösung mit MgSO<sub>4</sub> wurde Essigester im Vakuum entfernt. Es verblieben 4,88 g des Rohproduktes, welches ohne weitere Reinigung in der Folgestufe eingesetzt wurde.

30

(b) 4,88 g des rohen Boc-(D,L)-Cog-Pro-NH-5-(2-CN)-pym wurden in 100 ml Methylenchlorid mit 7,6 ml TFA 18 h bei RT gerührt.

35

Anschließend wurde die Lösung im Vakuum eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (DCM/MeOH 95:5 + 1 % konz. Ammoniaklösung) gereinigt. Es verblieben 3,3 g H-(D)-Cog-Pro-NH-5-(2-CN)-pym;

FAB-MS: (M<sup>+</sup>) 498

40

(c) 3,3 g H-(D)-Cog-Pro-NH-5-(2-CN)-pym wurde zusammen mit 1,5 g KI und 1,26 g Kaliumcarbonat in 30 ml Acetonitril vorgelegt. Anschließend wurden 1,24 ml Bromessigsäure-t-butylester portionsweise zugegeben. Nach 18 h Rühren des Reaktionsgemisches

45

wurde filtriert, der Filterkuchen mit Acetonitril gewaschen und die vereinigten Filtrate im Vakuum eingeengt. Anschließend wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen, die

organische Lösung 3x mit Wasser und 1x mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und Essigester nach Trocknen der Lösung mit  $MgSO_4$  im Vakuum entfernt. Es verblieben 4,2 g des Rohproduktes. Dieses wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (DCM/MeOH 98:2 + 1 % konz. Ammoniaklösung). Es verblieben 1,76 g des Produktes. FAB-MS ( $M^+$ ): 398

5 (d) 1,76 t-BuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cog-Pro-NH-5-(2-CN)-pym wurden in 35 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 0,6 g Hydroxylammoniumchlorid und 5,2 ml DIFEA wurde die Lösung auf 50°C erwärmt und 2,5 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend entfernte man das Heizbad und rührte das Reaktionsgemisch weitere 18 h. Nach Einengen der Reaktionslösung wurde das Rohprodukt in 60 ml Methylenchlorid gelöst und die Lösung 3x mit 5 ml Essigsäure und 1x mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert, mit  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es verblieben 2,0 g des Rohproduktes welches ohne weitere Reinigung in der Folgestufe eingesetzt wurde.

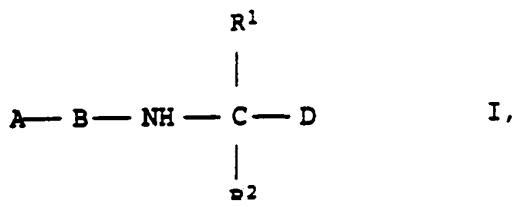
10 (e) 2 g des rohen N-Hydroxyamidinodervates wurde in 35 ml Ethanol und 1,75 ml Eisessig gelöst. Nach Zugabe von 2 g Raney-Nickel wurde das Produkt tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Chg-Pro-NH-5-(2-am)-pym durch Reduktion mit Wasserstoff (Normaldruck) gewonnen. Zur Reinigung wurde es säulenchromatographisch (Methylenchlorid/MeOH/5%ige HOAc 40:10:2) von den Verunreinigungen befreit. Nach Einengen der Fraktionen verblieben 420 mg des gewünschten Produktes. FAB-MS ( $M^+$ ): 529

15 (f) 420 mg tBuOOC-CH<sub>2</sub>-(D)-Cog-Pro-NH-5-(2-am)-pym wurden in 4 ml DCM/TFA (1:1) wurde 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung eingeeengt. Das verbliebene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (MeOH/25%ige wäßrige Ammoniaklösung 100:3) gereinigt. Das eingeeengte Eluat wurde in Wasser gelöst und zusammen mit Aktivkohle gerührt. Nach Abfiltrieren der Aktivkohle wurde das Filtrat eingefroren und lyophilisiert. Es verblieben 166 mg des Produktes. FAB-MS ( $M^+$ ): 473.

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I

5



10

sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren und deren Stereoisomeren, worin die Substituenten folgende Bedeutung besitzen:

15

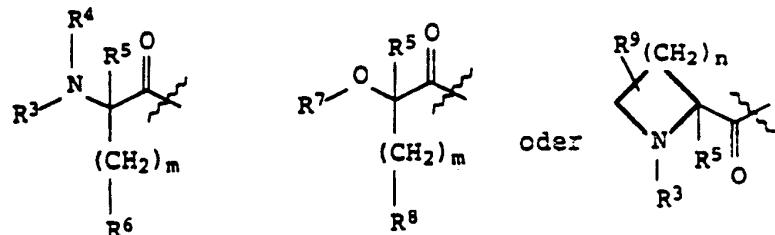
$\text{R}^1$ : H-,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl-;

20

$\text{R}^2$ : H-,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl-, Phenyl-, Phenyl- $\text{C}_{1-4}$ -Alkylen-,  $\text{R}^{18}\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^{18}\text{CO}-$ ,  $\text{R}^{18}\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ,  $\text{R}^{18}\text{O}-\text{CO}-\text{CO}-$ ,  $\text{R}^{18}\text{NH}-\text{CO}-\text{CO}-$ , wobei  $\text{R}^{18}$  für H-,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl-, Phenyl- $\text{C}_{1-4}$ -Alkylen- oder Phenyl- steht,  $\text{CF}_3-\text{CO}-$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5-\text{CO}-$  oder  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl-O-CO-,

25

A:



30

IIa

IIb

IIc

worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

m: 0 oder 1,

35

n: 1, 2, 3 oder 4,

40

$\text{R}^3$ : H-,  $\text{C}_{1-12}$ -Alkyl-, Aryl- $\text{C}_{1-4}$ -Alkylen-,  $\text{R}^{19}\text{OOC}-\text{C}_{1-6}$ -Alkylen- ( $\text{R}^{19}$  = H-,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl-, Benzyl-),  $\text{HO}_3\text{S}-\text{C}_{1-3}$ -Alkylen-,  $\text{C}_{1-12}$ -Alkyl-CO-, Aryl-CO-, Aryl- $\text{C}_{1-4}$ -Alkylen-CO-,  $\text{R}^{19}\text{OOC}-\text{C}_{1-6}$ -Alkylen-CO-,  $\text{HO}_3\text{S}-\text{C}_{1-3}$ -Alkylen-CO-,  $\text{C}_{1-7}$ -Alkyl-OOC-, Benzyl-OOC-, oder

45

$\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{N}-\text{CO}-$  ( $\text{R}^{20}$  und  $\text{R}^{21}$  sind gleich oder verschieden und bedeuten H-,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-, Aryl-, Aryl- $\text{C}_{1-4}$ -Alkylen-,  $\text{R}^{19}\text{OOC}-\text{C}_{1-4}$ -Alkylen- und  $\text{R}^{19}\text{NH}-$

CO-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, wobei R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> auch zusammen eine - (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-Gruppe sein können), oder R<sup>19</sup>-O-

5 R<sup>4</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, Aryl-C<sub>1-4</sub>-Alkylen- oder R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen- (R<sup>19</sup> = H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Benzyl-),

R<sup>5</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder Benzyl-,

10 R<sup>6</sup>: C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1-4</sub>-Alkyl- und/oder CH<sub>2</sub>O-Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O-, -S- oder N-C<sub>1-4</sub>-Alkyl- ersetzt sein kann (können),

15 Phenyl-, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, CF<sub>3</sub>-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert sein kann,

20 R<sup>25</sup>R<sup>26</sup>CH-, worin R<sup>25</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl- steht, und R<sup>26</sup> H- oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl- bedeutet,

25 Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-, 2-Indanyl-, Dibenzo-suberyl-, welches an einem oder beiden aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenylmethyl-, welches an einem oder beiden Ringen monosubstituiert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, Phenyl-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OR<sup>19</sup>)-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C≡C-, Aryl-C≡C-, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si-, R<sup>19</sup>-S-CH<sub>2</sub>-,

30 R<sup>22</sup>O-C(R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>)-, worin R<sup>22</sup> H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl-, Benzyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl-CO-, R<sup>23</sup> H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, HO-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, Phenyl- oder Benzyl- und R<sup>24</sup> H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, HO-C<sub>1-3</sub>-Alkylen-, Phenyl- oder Benzyl- bedeuten,

35 R<sup>7</sup>: H-, C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, C<sub>1-20</sub>-Alkyl-CO-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>19</sup>OOC-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-CO-, R<sup>19</sup>NH-CO-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>N-CO-, HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-, HO<sub>3</sub>S-C<sub>1-4</sub>-Alkylen-CO-, 5-(1H)-Tetrazolyl-CH<sub>2</sub>-, (R<sup>19</sup>O)<sub>2</sub>OP-CH<sub>2</sub>- oder der Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen Gallensäure,

40 R<sup>8</sup>: Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-O-, HO- oder CF<sub>3</sub>- substituiert sein kann,

5                   C<sub>3</sub>-8-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C<sub>1</sub>-4-Alkyl- und/oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O-, -S- oder -N-C<sub>1</sub>-4-Alkyl- ersetzt sein kann (können).

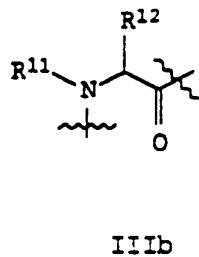
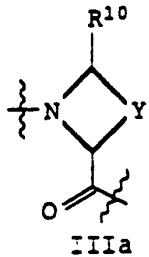
10                  R<sup>25</sup>R<sup>26</sup>CH-, worin R<sup>25</sup> für C<sub>1</sub>-6-Alkyl-, C<sub>5</sub>-8-Cycloalkyl- oder Phenyl-, welches durch 1 bis 3 F-, Cl-, C<sub>1</sub>-3-Alkyl-, C<sub>1</sub>-3-Alkyl-O-, HO- oder CF<sub>3</sub>- substituiert sein kann, steht und R<sup>26</sup> H- ist oder eine der zur R<sup>25</sup> angegebenen Bedeutungen besitzt.

15                  R<sup>22</sup>O-CH<sub>2</sub>-, Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-, 2-Indanyl-, C<sub>1</sub>-4-Alkyl-C≡C-, Aryl-C≡C-, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si- oder Dibenzo-suberyl-, welches an einem oder beiden aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann.

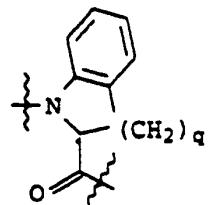
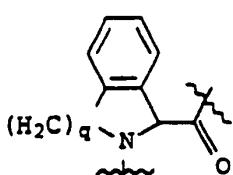
20                  R<sup>9</sup>: H-, C<sub>1</sub>-4-Alkyl-, Aryl- oder C<sub>5</sub>-6-Cycloalkyl-, (R<sup>9</sup> kann entsprechend der Formel IIc als Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Positionen stehen)

B:

25



30

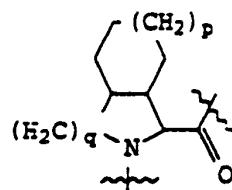


35

40

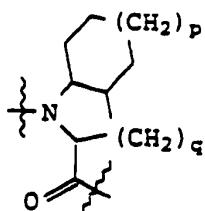
45

5



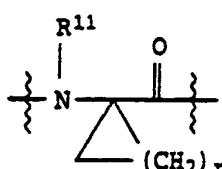
10

IIIe



oder

15



IIIf

IIIg

20 worin die Substituenten R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> sowie p, q, r und Y folgende Bedeutungen besitzen:

25 p: 0 oder 1

q: 1 oder 2

25

r: 1, 2, 3, 4 oder 5

30

Y: eine Methylenegruppe,

eine Ethylenegruppe, worin der daraus

resultierende Cyclus in der 4-Position eine Hydroxy-, Oxo- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe tragen kann,

35

-CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-SO-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH- oder eine

Propylenegruppe, worin der daraus resultierende Cyclus in der 3- und/oder 4-Position am Kohlenstoff eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe tragen kann oder worin eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O-, -S- oder -SO- ersetzt sein kann,

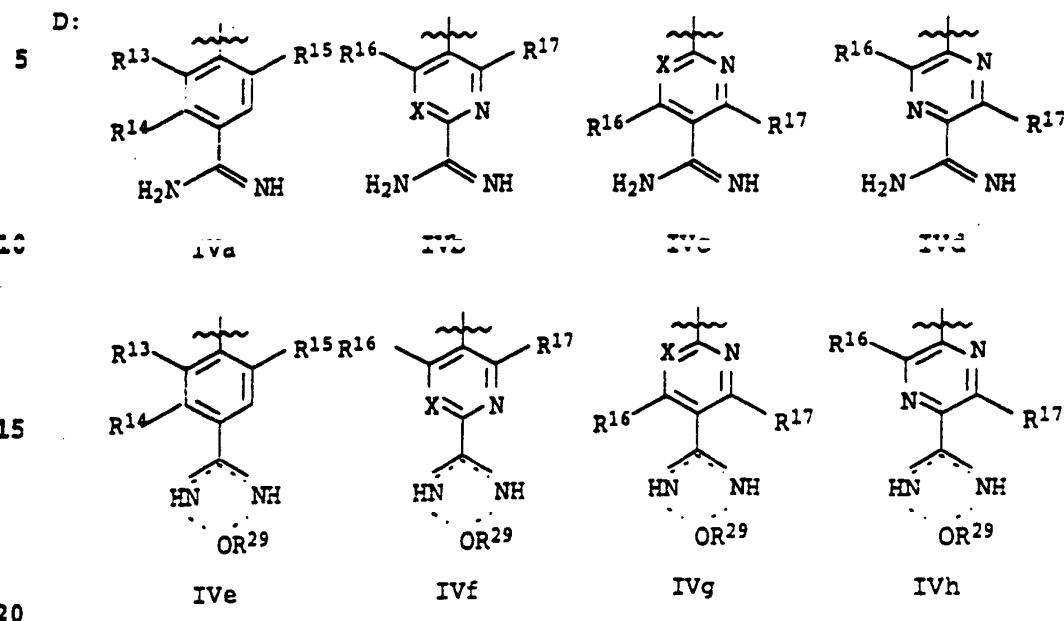
40

R<sup>10</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder Phenyl-,

R<sup>11</sup>: H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Benzyl-,

45

R<sup>12</sup>: H-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Benzyl-,



worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup>, die gleich oder verschieden sein können:

H-, -NO<sub>2</sub>, F-, Cl-, Br-, I-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-, R<sup>30</sup>-O-,

R<sup>30</sup>OOC-, R<sup>30</sup>-NH-, R<sup>30</sup>-CO-NH-, wobei R<sup>30</sup> H-,

C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-, Benzyl- oder Phenyl- bedeutet, oder

R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> zusammen die Ketten -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-., -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -CH=CH-CH=CH- ,

R<sup>16</sup>: H-, F-, Cl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-2</sub>-Alkylen-,

Phenyl-, R<sup>31</sup>OOC- (R<sup>31</sup> = H-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl- oder

Benzyl-), R<sup>31</sup>-NH-, R<sup>31</sup>-O- oder R<sup>31</sup>OOC-CH<sub>2</sub>-O-,

35

R<sup>17</sup>: H-, F-, Cl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-2</sub>-Alkylen-,

Phenyl-, R<sup>31</sup>OOC-, R<sup>31</sup>-NH-, R<sup>31</sup>-O- oder R<sup>31</sup>OOC-CH<sub>2</sub>-O-,

R<sup>29</sup>: H- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-CO,

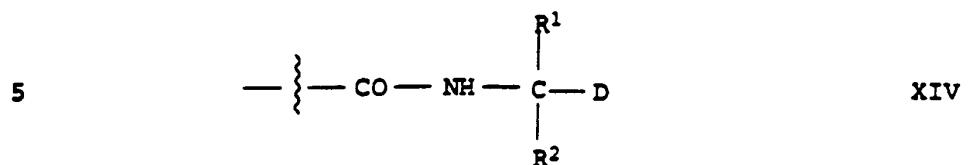
40

X: =CH- oder =N- .

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

45

3. Serinprotease inhibierende peptidische oder peptidomimetische Substanz, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Bestandteil

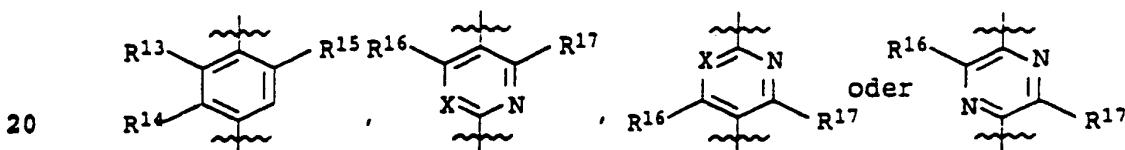


enthält, worin D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung  
10 besitzt.

4. Verbindungen der Formel

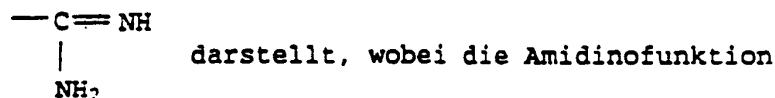


15 worin G einen der Reste



bedeutet und

25 M eine der Gruppen  $\text{-C}\equiv\text{N}$ ,  $\text{-CO-NH}_2$  oder



30 in mono- oder bis-geschützter Form vorliegen kann.

35

40

45

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Int'l Appl. No  
PCT/EP 96/00582

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 6	C07K5/06	C07D207/16	C07D205/04	C07D401/12	C07D213/78
	C07D239/28	C07D241/24	A61K31/40	A61K31/445	A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DE,A,44 21 052 (BASF A.-G., GERMANY) 21 December 1995 see the whole document ---	1-4
P,A	WO,A,95 29691 (GEORGIA TECH. RESEARCH CORP., USA) 9 November 1995 see examples 4,5 ---	1-3
P,X	WO,A,95 29189 (SELECTIDE CORP., USA) 2 November 1995 see example XXXI ---	1-4
P,X	EP,A,0 672 658 (LILLY, ELI, AND CO., USA) 20 September 1995 see examples 15,17-20 & WO,A,95 23609 8 September 1995 cited in the application ---	1-4
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*'E' earlier document but published on or after the international filing date
- \*'L' document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*'Z' document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

6 June 1996

Date of mailing of the international search report

14.06.96

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kissler, B

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inteinal Application No  
PCT/EP 96/00582

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	EP,A,0 669 317 (MITSUBISHI CHEMICAL CORP., JAPAN) 30 August 1995 see example 174 ---	1-3
X	WO,A,94 29336 (ASTRA AKTIEBOLAG, SWED.) 22 December 1994 see claim 32 see examples 8, 19 ---	1-4
A	J. MED. CHEM. (1994), 37(2), 226-31 CODEN: JCMCRA; ISSN: 0022-2623, 1994, XP002004977 OLEKSYSZYN, JOZEF ET AL: "Novel amidine-containing peptidyl phosphonates as irreversible inhibitors for blood coagulation and related serine proteases" cited in the application see the whole document ---	1-3
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt DE XP002004978 siehe BRN=2079794 & J. AM. CHEM. SOC., vol. 81, 1959, pages 4328-4331, MCKAY ET. AL.: ---	4
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt DE siehe BRN=2716610, XP002004979 & CH,A,567 004 (BOEHRINGER MANNHEIM) 30 September 1975 ---	4
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt De siehe BRN=3030402, XP002004980 & CH,A,567 044 (BOEHRINGER MANNHEIM) 30 September 1975 -----	4

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**international application No.  
**PCT/EP 96/00582****Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  

**Please see extra-sheet ./.**
  
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

The definition of the following substituent(s) is too general and/or covers too wide a range of chemically different groups, and is only partially supported by examples in the description:

**G, M and dependent definitions (claim 4).**

The large number of theoretically conceivable compounds which could be derived from a combination of all the claimed substituents in the above list precludes a comprehensive search on economic grounds.

(Cf PCT Articles 6 and 15 and Rule 33, and PCT Search Guidelines, Part B, Chapter III, 3.6, 3.7).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/00582

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE-A-4421052	21-12-95	AU-B-	2787595	15-01-96
		WO-A-	9535309	28-12-95
-----	-----	-----	-----	-----
WO-A-9529691	09-11-95	NONE		-----
-----	-----	-----	-----	-----
WO-A-9529189	02-11-95	AU-B-	2368395	16-11-95
-----	-----	-----	-----	-----
EP-A-0672658	20-09-95	AU-B-	1975295	18-09-95
		WO-A-	9523669	06-09-95
-----	-----	-----	-----	-----
EP-A-0669317	30-08-95	AU-B-	1025795	03-08-95
		CA-A-	2140598	28-07-95
		FI-A-	950309	28-07-95
		HU-A-	72062	28-03-96
		JP-A-	7252217	03-10-95
		NO-A-	950297	28-07-95
		ZA-A-	9500631	05-10-95
-----	-----	-----	-----	-----
WO-A-9429336	22-12-94	AU-B-	6986994	03-01-95
		CA-A-	2162900	22-12-94
		EP-A-	0701568	20-03-96
		FI-A-	955828	04-12-95
		LT-A,B	1947	27-12-94
		NO-A-	954873	01-02-96
		PL-A-	311819	18-03-96
-----	-----	-----	-----	-----

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Int. Aktenzeichen  
PCT/EP 96/00582

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 IPK 6 C07K5/06 C07D207/16 C07D205/04 C07D401/12 C07D213/78  
 C07D239/28 C07D241/24 A61K31/40 A61K31/445 A61K31/495

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 6 C07K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	DE,A,44 21 052 (BASF A.-G., GERMANY) 21.Dezember 1995 siehe das ganze Dokument ---	1-4
P,A	WO,A,95 29691 (GEORGIA TECH. RESEARCH CORP., USA) 9.November 1995 siehe Beispiele 4,5 ---	1-3
P,X	WO,A,95 29189 (SELECTIDE CORP., USA) 2.November 1995 siehe Beispiel XXXI ---	1-4
P,X	EP,A,0 672 658 (LILLY, ELI, AND CO., USA) 20.September 1995 siehe Beispiele 15,17-20 & WO,A,95 23609 8.September 1995 in der Anmeldung erwähnt ---	1-4
	-/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*'A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*'E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*'L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*'O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*'P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- \*'T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzip oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*'V\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*'Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*'Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

6.Juni 1996

14.06.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
 Europäischer Patentamt, P.B. 5818 Patentdienst 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
 Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kissler, B

## INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/00582

C (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	EP,A,0 669 317 (MITSUBISHI CHEMICAL CORP., JAPAN) 30.August 1995 siehe Beispiel 174 ---	1-3
X	WO,A,94 29336 (ASTRA AKTIEBOLAG, SWED.) 22.Dezember 1994 siehe Anspruch 32 siehe Beispiele 8,19 ---	1-4
A	J. MED. CHEM. (1994), 37(2), 226-31 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1994, XP002004977 OLEKSYSZYN, JOZEF ET AL: "Novel amidine-containing peptidyl phosphonates as irreversible inhibitors for blood coagulation and related serine proteases" in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-3
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt DE XP002004978 siehe BRN=2079794 & J. AM. CHEM. SOC., Bd. 81, 1959, Seiten 4328-4331, MCKAY ET. AL.: ---	4
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt DE siehe BRN=2716610, XP002004979 & CH,A,567 004 (BOEHRINGER MANNHEIM) 30.September 1975 ---	4
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt De siehe BRN=3030402, XP002004980 & CH,A,567 044 (BOEHRINGER MANNHEIM) 30.September 1975 -----	4

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/00582

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2.  Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

**Bitte siehe Beiblatt ./.**

3.  Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 96/00582

Die Definition des/der folgenden Substituenten ist zu allgemein und/oder umfasst einen zu grossen Bereich von chemisch grundverschiedenen Resten und ist nur teilweise durch Beispiele in der Beschreibung gestützt:

## G. M und Subdefinitionen (Anspruch 4)

Die grosse Zahl der sich aus der Kombination aller beanspruchten Substituenten der obigen Liste ergebenden, theoretisch denkbaren Verbindungen schliesst eine umfassende Recherche aus ökonomischen Gründen aus.

(Cf. Arts. 6, 15 and Rule 33 PCT, und Richtlinien zur Durchführung Teil B, Kapitel III, 3.6, 3.7).

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inv. Nr. / Altes Aktenzeichen

PCT/EP 96/00582

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE-A-4421052	21-12-95	AU-B-	2787595	15-01-96
		WO-A-	9535309	28-12-95
-----				
WO-A-9529691	09-11-95	KEINE		
-----				
WO-A-9529189	02-11-95	AU-B-	2368395	16-11-95
-----				
EP-A-0672658	20-09-95	AU-B-	1975295	18-09-95
		WO-A-	9523609	08-09-95
-----				
EP-A-0669317	30-08-95	AU-B-	1025795	03-08-95
		CA-A-	2140598	28-07-95
		FI-A-	950309	28-07-95
		HU-A-	72062	28-03-96
		JP-A-	7252217	03-10-95
		NO-A-	950297	28-07-95
		ZA-A-	9500631	05-10-95
-----				
WO-A-9429336	22-12-94	AU-B-	6986994	03-01-95
		CA-A-	2162900	22-12-94
		EP-A-	0701568	20-03-96
		FI-A-	955828	04-12-95
		LT-A,B	1947	27-12-94
		NO-A-	954873	01-02-96
		PL-A-	311819	18-03-96
-----				